Canada Communicable Disease Report • Relevé des maladies transmissibles au Canada

CCDR•RMTC

SEPTEMBER 2010 • VOLUME 36 • ACS-8 SEPTEMBRE 2010 • VOLUME 36 • DCC-8

ISSN 1481-8531

An Advisory Committee Statement (ACS)

National Advisory Committee on Immunization (NACI)†

VARICELLA VACCINATION TWO-DOSES RECOMMENDATIONS

Preamble

The National Advisory Committee on Immunization (NACI) provides the Public Health Agency of Canada with ongoing and timely medical, scientific and public health advice relating to immunization. The Public Health Agency of Canada acknowledges that the advice and recommendations set out in this statement are based upon the best current available scientific knowledge and is disseminating this document for information purposes. People administering the vaccine should also be aware of the contents of the relevant product monograph(s). Recommendations for use and other information set out herein may differ from that set out in the product monograph(s) of the Canadian manufacturer(s) of the vaccine(s). Manufacturer(s) have sought approval of the vaccine(s) and provided evidence as to its safety and efficacy only when it is used in accordance with the product monographs. NACI members and liaison members conduct themselves within the context of the Public Health Agency of Canada's Policy on Conflict of Interest, including yearly declaration of potential conflict of interest.

†This statement was prepared by Dr. Ben Tan and Dr. Shainoor Ismail and approved by NACI.

†**Members**: Dr. J. Langley (Chair), Dr. B. Warshawsky (Vice-Chairperson), Dr. S. Ismail (Executive Secretary), Dr. N. Crowcroft, Ms. A. Hanrahan, Dr. B. Henry, Dr. D. Kumar, Dr. S. McNeil, Dr. C. Quach-Thanh, Dr. B. Seifert, Dr. D. Skowronski, Dr. C. Cooper.

Liaison Representatives: Dr. B. Bell (Center for Disease Control and Prevention), Ms. K. Pielak (Canadian Nursing Coalition for Immunization), Dr. S. Rechner (College of Family Physicians of Canada), Dr. M. Salvadori (Canadian Pediatric Society), Dr. S. Pelletier (Community Hospital Infection Control Association), Dr. N. Sicard (Canadian Public Health Association), Dr. V. Senikas (Society of Obstetricians and Gynaecologists of Canada), Dr. P. Plourde (Committee to Advise on Tropical Medicine and Travel), Dr. P. Van Buynder (Council of Chief Medical Officers of Health).

Ex-Officio Representatives: Ms. M. FarhangMehr (Centre for Immunization and Respiratory Infectious Diseases), Dr. S. Desai (Centre for Immunization and Respiratory Infectious Diseases), LCol (Dr.) James Anderson (Department of National Defence), Dr. Ezzat Farzad (First National and Inuit Health Branch - Office of Community Medicine), Dr. J. Xiong (Biologics and Genetic Therapies Directorate), Dr. D. Elliot (Centre for Immunization and Respiratory Infectious Diseases), Dr. P. Varughese (Centre for Immunization and Respiratory Infectious Diseases), Dr. R. Pless (Centre for Immunization and Respiratory Infectious Diseases).

Une déclaration d'un comité consultatif (DCC)

Comité consultatif national de l'immunisation (CCNI)†

RECOMMANDATIONS RELATIVES À L'ADMINISTRATION DE DEUX DOSES DU VACCIN CONTRE LA VARICELLE

Préambule

Le Comité consultatif national de l'immunisation (CCNI) donne à l'Agence de la santé publique du Canada des conseils constants et à jour liés à l'immunisation dans le domaine de la médecine, des sciences et de la santé publique. L'Agence de la santé publique du Canada reconnaît que les conseils et les recommandations figurant dans la présente déclaration reposent sur les connaissances scientifiques les plus récentes et diffuse ce document à des fins d'information. Les personnes qui administrent le vaccin doivent également connaître le contenu de la ou des monographies de produit pertinentes. Les recommandations d'utilisation et les autres renseignements qui figurent dans le présent document peuvent différer du contenu des monographies de produit établies par les fabricants des vaccins au Canada. Les fabricants ont fait approuver le vaccin et ont démontré son innocuité et son efficacité uniquement lorsqu'il est utilisé conformément à la monographie du produit. Les membres du CCNI et les agents de liaison doivent se conformer à la politique de l'Agence de la santé publique du Canada régissant les conflits d'intérêts, et notamment de déclarer chaque année les conflits d'intérêts possibles.

†La présente déclaration a été rédigée par Dr B. Tan et Dre S. Ismail et approuvée par le CCNI.

†**Membres** : Dre J. Langley (présidente), Dre B. Warshawsky (vice-présidente), Dre S. Ismail (secrétaire exécutive), Dre N. Crowcroft , Mme A. Hanrahan, Dre B. Henry, Dre D. Kumar, Dre S. McNeil, Dre C. Quach-Thanh, Dr B. Seifert, Dre D. Skowronski, Dr C. Cooper.

Représentants de liaison : Dre B. Bell (Center for Disease Control and Prevention des États-Unis), Mme K. Pielak (Coalition canadienne des infirmières et infirmiers pour l'immunisation), Dre S. Rechner (Collège des médecins de famille du Canada), Dre M. Salvadori (Société ne de pédiatrie), S. Pelletier (Association pour la prévention des infections à l'hôpital et ommunauté), Dre N. Sicard (Association canadienne de santé publique), Dr V. Senikas (Société des obstétriciens et gynécologues du Canada), Dr P. Plourde (Comité consultatif de la médecine tropicale et de la médecine des voyages), Dr P. Van Buynder (Conseil des médecins hygiénistes en chef).

Représentants d'office : Mme M. FarhangMehr (Centre de l'immunisation et des maladies respiratoires infectieuses), Dre S. Desai (Centre de l'immunisation et des maladies respiratoires infectieuses), Lcol (Dr) James Anderson (ministère de la Défense nationale), Dre Ezzat Farzad (Direction générale de la santé des Premières nations et des Inuits □ Bureau de la médecine communautaire), Dr J. Xiong (Direction des produits biologiques et des thérapies génétiques), Dre D. Elliot (Centre de l'immunisation et des maladies respiratoires infectieuses), Dr P. Varughese (Centre de l'immunisation et des maladies respiratoires infectieuses), Dr R. Pless (Centre de l'immunisation et des maladies respiratoires infectieuses).

Introduction

NACI first recommended universal varicella vaccination in 1999[1] and published updated guidance in 2002 and 2004[2,3], as well as in the varicella chapter of the Canadian Immunization Guide, 7th Edition, 2006.[4] More recent epidemiology has been published regarding the effect of single-dose childhood varicella vaccination programs in the United States. In this statement, NACI reviews this epidemiology, the development of varicella vaccination programs in Canada and the U.S., and outlines the rationale for recommending a two-dose primary vaccination schedule for varicella in children.

As a component of the NACI's evidence-based decision-making, the Public Health Agency of Canada (PHAC) contracted a systematic literature review to summarize scientific studies on the benefits and limitations of a one- or two-dose varicella vaccination schedule for children 12 months to 12 years of age. That report[5] was used to prepare this Advisory Committee Statement (ACS) and will be available on the NACI website of PHAC at: http://www.phac-aspc.gc.ca/naci-ccni/index-eng.php#lr.

Objectives for Varicella Immunization in Canada

The objectives for varicella immunization in Canada were determined at a national consensus conference on vaccine preventable diseases in Quebec City in June 2005.[6] A specific goal for varicella disease control is to reduce illness and death due to complications from varicella through immunization by:

- Achieving a reduction of 70% and 90% in the incidence of varicella by 2010 and 2015 respectively;
- Decreasing varicella-related hospitalization rates by 80% by 2010; and
- Decreasing varicella-related deaths by 80% by 2010.

To achieve these disease-reduction targets, specific goals were set for varicella immunization coverage, namely:

- To achieve and maintain age-appropriate immunization coverage in 85% of children by their second birthday, in 85% of susceptible children by their seventh birthday and in 85% of susceptible adolescents by their 17th birthday by 2010;
- To achieve and maintain 100% demonstrated varicella immunity in health care workers, by either history of disease, positive serology or prior immunization; and to vaccinate if not immune, unless contraindicated, by 2010;
- To screen 100% of pregnant women annually for immunity to varicella, by either history of disease, prior immunization or positive serology, by 2010. Achieve and maintain immunization coverage with varicella vaccine in 100% of

Introduction

Le CCNI a recommandé pour la première fois en 1999 une vaccination universelle contre la varicelle[1] et a publié une mise à jour de ses lignes directrices en 2002 et en 2004[2,3], de même que dans le chapitre sur la varicelle du *Guide canadien d'immunisation 7e édition – 2006* (GCI, 2006)[4]. Des données épidémiologiques plus récentes ont été publiées concernant l'effet des programmes de vaccination des enfants contre la varicelle aux Etats-Unis (É.-U.) comportant l'administration d'une seule dose. Dans la présente déclaration, le CCNI passe en revue ces données épidémiologiques ainsi que l'élaboration des programmes de vaccination contre la varicelle au Canada et aux É.-U. et expose les raisons pour lesquelles il recommande un calendrier de primovaccination à deux doses contre la varicelle chez les enfants.

Dans le cadre du processus de prise de décisions fondées sur des faits probants du CCNI, l'Agence de la santé publique du Canada (ASPC) a commandé une recension systématique des études scientifiques sur les avantages et les limites du calendrier de vaccination contre la varicelle à une dose ou à deux doses chez les enfants de 12 mois à 12 ans. Ce rapport[5] a servi de base à l'élaboration de la présente déclaration d'un comité consultatif (DCC) et sera affiché sur le site Web du CCNI de l'Agence de la santé publique du Canada à l'adresse : http://www.phac-aspc.gc.ca/naci-ccni/index-fra.php#lr.

Objectifs de la vaccination contre la varicelle au Canada

Les objectifs de la vaccination contre la varicelle au Canada ont été établis lors d'une Conférence nationale de concertation sur les maladies évitables par la vaccination qui a eu lieu à Québec en juin 2005[6]. Un des buts spécifiques de la lutte contre la varicelle est de réduire la morbidité et la mortalité attribuables aux complications de la varicelle au moyen de la vaccination en :

- Réduisant de 70 % et de 90 % l'incidence de la varicelle d'ici 2010 et 2015, respectivement.
- Réduisant les taux d'hospitalisations attribuables à la varicelle de 80 % d'ici 2010.
- Réduisant le nombre de décès attribuables à la varicelle de 80 % d'ici 2010.

Pour atteindre ces cibles de réduction de la maladie, des buts spécifiques ont été établis pour la couverture vaccinale contre la varicelle, notamment :

- D'ici 2010, atteindre et maintenir une couverture vaccinale adaptée à l'âge de 85 % pour le vaccin contre la varicelle chez les enfants avant leur 2e anniversaire, de 85 % pour le vaccin contre la varicelle chez les enfants à risque avant leur 7e anniversaire et de 85 % pour le vaccin contre la varicelle chez les adolescents à risque avant leur 17e anniversaire.
- D'ici 2010, atteindre et maintenir une immunité démontrée contre la varicelle de 100 % chez les travailleurs de la santé (antécédents de la maladie, tests sérologiques positifs ou vaccination antérieure); et vacciner ces personnes si elles ne sont pas immunisées, sauf en cas de contre-indication.
- D'ici 2010, attester l'immunité contre la varicelle chez 100 % des femmes enceintes (antécédents de la maladie, vaccination antérieure ou tests sérologiques positifs). D'ici 2010, atteindre et maintenir une couverture vaccinale de 100 % pour le vaccin contre la varicelle chez

postpartum women without evidence of immunity, unless contraindicated, by 2010.

Canadian Varicella Epidemiology and Immunization Program Status

Univalent varicella vaccine was first approved in Canada in December 1998. By 2004, two refrigerator-stable univalent varicella vaccines were available for use.[3] For primary immunization of children 12 months to 12 years of age, NACI currently recommends a single dose of vaccine for susceptible healthy children, and two doses administered three months apart for susceptible children with specific immunodeficiency diseases such as acute lymphocytic leukemia (ALL) and Human Immunodeficiency Virus (HIV) infection, provided strict prerequisites are met. For susceptible healthy individuals 13 years and older, vaccination with two doses administered four to six weeks apart is recommended.[3],[7]

In July 2007, a combination measles-mumps-rubella-varicella vaccine (MMRV, Priorix-Tetra™, GlaxoSmithKline Inc.) was authorized in Canada and is the subject of a separate NACI statement.[8] The primary immunization of healthy children 12 months to 12 years of age with MMRV, using a two-dose schedule, was authorized with a minimum interval of four weeks between the doses.

Publicly funded routine varicella immunization programs were implemented by provinces and territories between 2000 and 2007 (Table 1).[5] Currently healthy children are offered a single varicella vaccine dose at either 12 months (in 11 provinces and territories) or 15 months of age (in Ontario and Nunavut).[5] Most jurisdictions also offer a variety of catch-up programs for susceptible older children and adolescents (Table 1).

Assessing the impact of publicly funded varicella vaccine programs in Canada to date has been challenging because of the limited disease surveillance systems and vaccine coverage data.

The PHAC national surveillance system for varicella is passive, so significant under-reporting of cases is expected. In addition, varicella is not a reportable disease in many provinces and territories. Further, the case definition for reporting requires laboratory confirmation of the infection, which is not performed by the majority of clinicians, and varicella infection with milder symptoms due to the effect of previous immunization may not be recognized by clinicians.

The available data on varicella are summarized below:

- Active surveillance for children hospitalized with varicella in Canada is conducted by the Immunization Monitoring Program, Active (IMPACT), which operates in 12 tertiary-care pediatric hospitals in eight provinces. IMPACT is managed by the Canadian Paediatric Society (CPS) and funded by PHAC. IMPACT has published data on the epidemiology of pediatric hospitalized varicella cases in the pre-vaccine

les femmes qui viennent d'accoucher et dont l'immunité n'est pas prouvée, sauf en cas de contre-indication.

Épidémiologie de la varicelle au Canada et état des programmes de vaccination

Le premier vaccin monovalent contre la varicelle a été approuvé au Canada en décembre 1998. En 2004, il existait deux vaccins monovalents contre la varicelle stables au réfrigérateur[3]. Pour la primovaccination des enfants de 12 mois à 12 ans, le CCNI recommande actuellement l'administration d'une seule dose du vaccin aux enfants en santé réceptifs et l'administration de deux doses à 3 mois d'intervalle aux enfants réceptifs souffrant de troubles immunitaires spécifiques tels qu'une leucémie lymphoïde aiguë (LLA) et une infection par le virus de l'immunodéficience humaine (VIH), si ceux-ci satisfont à certaines conditions strictes. L'administration de deux doses à un intervalle de 4 à 6 semaines est recommandée dans le cas des personnes en santé réceptives âgées de 13 ans et plus[3],[7].

En juillet 2007, un vaccin combiné contre la rougeole, la rubéole, les oreillons et la varicelle (RROV, Priorix Tetra™, GlaxoSmithKline Inc.) a été homologué au Canada et fait l'objet d'une déclaration séparée du CCNI[8]. La primovaccination des enfants en santé de 12 mois à 12 ans au moyen de deux doses du RROV a été autorisée, un intervalle minimal de 4 semaines devant être respecté entre les doses.

Des programmes de vaccination systématique contre la varicelle subventionnés par l'État ont été mis en œuvre par les provinces et les territoires entre 2000 et 2007 (tableau 1)[5]. Actuellement, les enfants en santé reçoivent une seule dose du vaccin contre la varicelle soit à l'âge de 12 mois (dans 11 provinces et territoires) ou de 15 mois (en Ontario et au Nunavut)[5]. La plupart des provinces et des territoires offrent également divers programmes de rattrapage, destinés aux enfants plus âgés et aux adolescents réceptifs à la maladie (Tableau 1).

Comme les systèmes de surveillance de la varicelle et les données sur la couverture vaccinale sont limités, il a été difficile jusqu'à maintenant d'évaluer l'impact des programmes de vaccination contre la varicelle subventionnés par l'État au Canada.

Le système national de surveillance de la varicelle de l'ASPC est un système passif, de sorte qu'un nombre important de cas ne sont probablement pas déclarés. En outre, la varicelle n'est pas une maladie à déclaration obligatoire dans de nombreux territoires et provinces. La définition de cas aux fins de la déclaration nécessite également une confirmation de l'infection en laboratoire, et la majorité des cliniciens n'en font pas la demande. Enfin, les cliniciens peuvent ne pas reconnaître l'infection varicelleuse accompagnée de symptômes plus bénins chez les patients qui ont déjà été vaccinés.

Voici un résumé des données disponibles sur la varicelle.

- Une surveillance active des enfants hospitalisés pour la varicelle au Canada est exercée par le Programme canadien de surveillance active de l'immunisation (IMPACT), qui fonctionne dans 12 hôpitaux pédiatriques de soins tertiaires dans huit provinces. Le programme IMPACT est géré par la Société canadienne de pédiatrie (SCP) et financé par l'ASPC. Il a publié des données sur l'épidémiologie de la varicelle chez les enfants hospitalisés avant l'arrivée du vaccin contre la vari-

era 1991–1996, and on the costs attributable to varicella in Canada.[9],[10] Post-vaccine era epidemiology were presented recently at a scientific meeting and are summarized here.[11] Five provinces and territories began publicly funded programs in 2000–2002 (Prince Edward Island, Nova Scotia, Alberta, Northwest Territories and Nunavut). The IMPACT hospitals in Halifax, Edmonton and Calgary serve as tertiary referral centres for the first four of these jurisdictions and have seen an 84% decline in hospitalizations (i.e. nine cases in 2006 and eight cases in 2007 at all three centres, as compared to a mean of 50 hospitalizations per year reported between 1999 and 2002). The other provinces and territories began programs later (in 2004–2006), and had observed a 65% reduction in hospitalizations at the other nine IMPACT centres (89 cases in 2007 at all nine centres, compared to a mean of 253 cases per year between 1999 and 2004). The percentage of hospitalized children in all 12 IMPACT centres who had previously received single-dose varicella vaccination increased from < 1% in 1999–2002, to 2%–5% in 2003–2005 and 10%–12% in 2006–2007, indicating that breakthrough disease accounted for an increasing but relatively small proportion of hospital admissions over time.

The epidemiology of varicella in Canada in the pre-vaccine era was shown to be similar to that in the U.S. and European countries, with disease occurring predominantly in healthy children 1 to 4 years and 5 to 9 years of age.[9],[11]-[13] A study in Alberta[14] using health care and hospitalization databases for the period from 1986 to 2002 documented a declining trend in varicella disease incidence even before vaccine availability, but there was a more significant decline in disease among children <1 year and 1 to 4 years of age in 2001–2002, compatible with a vaccination program effect (which began in 2001).

- A decreasing incidence of varicella following introduction of vaccine was observed in Ontario based on hospitalization data, emergency room and physician visits. Kwong et al.[15] assessed the effects of the private availability of varicella vaccine in 1999–2004 and the subsequent publicly funded vaccination program in 2005–2006, compared with the pre-vaccine era (1992–1998). Hospitalization data were obtained from the Canadian Institute of Health Information (CIHI), and the ER and physician visits obtained from the Ontario Health Insurance Plan (OHIP) databases. The rates of hospitalizations, ER visits and physician visits decreased only by 9%, 23% and 29%, respectively, after private availability, but fell by 53%, 43%, and 45%, respectively, after publicly funded vaccination began (both time periods compared with the pre-vaccine era). The greatest decreases after introduction of publicly funded vaccination were observed in the 1- to 4-year-old age group, which was the age group targeted by the immunization program. There were smaller decreases observed in children under 1 year of age and in 5 to 9 year-old children, suggesting indirect protection, or a herd-immunity effect.

celle, soit entre 1991 et 1996, et sur les coûts imputables à la varicelle au Canada[9,10]. Les données sur l'épidémiologie de la maladie après l'arrivée du vaccin contre la varicelle ont été présentées récemment lors de rencontres scientifiques et sont résumées dans cette portion du document[11]. Cinq provinces ou territoires ont institué des programmes de vaccination subventionnés par l'État entre 2000 et 2002 (Île-du-Prince-Édouard, Nouvelle-Écosse, Alberta, Territoires du Nord-Ouest et Nunavut); les hôpitaux membres du réseau IMPACT à Halifax, Edmonton et Calgary servent de centres de soins tertiaires spécialisés pour ces quatre premiers territoires et provinces et ont enregistré une diminution de 84 % du nombre de cas hospitalisés, qui est tombé à 9 en 2006 et 8 en 2007, comparativement à une moyenne de 50 par année dans les 3 hôpitaux combinés pour la période 1999-2002. Les autres provinces ou territoires ont lancé des programmes entre 2004 et 2006 et ont observé une réduction de 65 % des hospitalisations dans les 9 autres centres participant au programme IMPACT (89 cas en 2007 dans les 9 centres comparativement à une moyenne de 253 cas par année dans les 9 centres entre 1999 et 2004). Le pourcentage d'enfants hospitalisés dans les 12 centres du réseau IMPACT qui avaient déjà reçu une seule dose du vaccin contre la varicelle est passé de < 1 % en 1999-2002 à 2-5 % en 2003-2005 et à 10-12 % en 2006-2007 ce qui indique qu'au cours de cette période, la maladie des vaccinés était responsable de l'augmentation, relativement faible, des hospitalisations.

Avant l'arrivée du vaccin, l'épidémiologie de la varicelle au Canada était similaire à celle rencontrée aux É.-U. et dans d'autres pays d'Europe, la maladie frappant surtout les enfants en santé de 1 à 4 ans et de 5 à 9 ans[9,11-13]. Une étude menée en Alberta[14] à partir des bases de données sur les soins de santé et les hospitalisations pour la période 1986-2002 a relevé une baisse générale de l'incidence de la varicelle même avant que le vaccin ne soit accessible, mais la réduction était plus marquée chez les enfants de < 1 an et de 1 à 4 ans en 2001-2002, ce qui pourrait résulter du programme de vaccination lancé en 2001.

- D'après les données sur les hospitalisations et les consultations aux urgences et en cabinet, l'incidence de la varicelle a diminué en Ontario après l'introduction du vaccin. Kwong et coll.[15] ont évalué les effets de l'accès à des programmes privés de vaccination contre la varicelle entre 1999-2004 et du programme de vaccination subventionné par l'État subséquent en 2005-2006, comparativement à la situation avant l'arrivée du vaccin (1992-1998). Les données sur les hospitalisations proviennent de l'Institut canadien d'information sur la santé (ICIS) et celles sur les consultations aux urgences et en cabinet des bases de données de l'Assurance-santé de l'Ontario. Les taux d'hospitalisation, de consultation aux urgences et de consultation médicale ont diminué seulement de 9 %, 23 % et 29 %, respectivement, après la mise en œuvre de programmes privés, mais ont chuté de 53 %, 43 % et 45 %, respectivement, après l'introduction du programme de vaccination subventionné par l'État (les deux périodes ayant été comparées à celle précédant la vaccination). Les baisses les plus marquées après le lancement du programme public de vaccination ont été observées dans le groupe des 1 à 4 ans, groupe ciblé par le programme. De plus petites diminutions ont été recensées chez les enfants de moins de 1 an et chez ceux de 5 à 9 ans, ce qui évoque la possibilité d'une protection indirecte ou d'un effet lié à l'immunité collective.

- It is not known if the frequency of varicella outbreaks has changed since the introduction of vaccine programs in Canada. This outcome is measured in the U.S., with the published outbreaks summarized in the varicella review prepared for PHAC.[5] There are no accepted guidelines for the investigation or management of community varicella "outbreaks" in Canada, and no publications describing outbreaks in Canadian day care centres or schools in either pre- or post-vaccine eras were found in our review process.
- Immunization coverage in Canadian children is estimated by the National Immunization Coverage Surveys (NICS), conducted by PHAC every two years using a telephone survey method since 2002.[16] The single-dose varicella vaccine coverage by the second birthday nationally was estimated to be 32% in 2004 and 58% in 2006 (PHAC, unpublished information). In Alberta and Saskatchewan, where varicella vaccination is predominantly provided through public health clinics and computerized immunization records are maintained, varicella vaccine coverage in 2007–2008 by the second birthday was 88% (regional coverage varies from 67% to 95%) in Alberta and 75% for Saskatchewan (personal communication E. Sartison, Alberta Health, and R. Tuchscherer, Saskatchewan Health). The Saskatchewan estimate may be lower than the true coverage, as it does not include coverage in communities that are thought to have excellent coverage but are currently not in the computerized immunization registry.

United States Varicella Epidemiology and Immunization Program Status

Varicella vaccine was licensed in the U.S. in 1995, with a single dose recommended for susceptible children aged 12 months to 12 years, and two doses for susceptible adolescents and adults. Varicella vaccination coverage in the U.S. among children aged 19–35 months increased from 27% in 1997 to 90% in 2007.[17,18] In June 2006, the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP) changed their recommendations for varicella vaccine.[17] The ACIP recommended that children < 13 years of age routinely receive two doses of varicella-containing vaccine, with the first dose administered at 12 to 15 months of age and the second dose at 4 to 6 years of age, with a catch-up second dose for school-age children. However, the available published studies have shown that the second varicella vaccine dose can be administered at an earlier age, as long as the interval between the doses is at least three months.

An active surveillance program for varicella in the U.S. has tracked varicella-related illness since 1995. Conducted by the U.S. Centers for Disease Control and Prevention (CDC) in conjunction with local health authorities, these Varicella Active Surveillance Projects (VASP) in three communities (Antelope Valley, Calif., Travis County, Tex., and West Philadelphia, Pa.) report varicella and zoster (shingles) cases every two weeks, with collection of demographic data, vaccination status and the clinical severity. In addition, the U.S. public health system has investigated and managed numerous varicella outbreaks since varicella vaccine was available in 1995. Proof of varicella vaccination is required in 44 states for entry into childcare

- On ignore si la fréquence des éclosions de varicelle a changé depuis l'introduction des programmes de vaccination au Canada. Le phénomène a été mesuré aux É.-U.; les données publiées sur les éclosions ont été résumées dans la recension sur la varicelle préparée pour le compte de l'ASPC[5]. Il n'existe aucune ligne directrice reconnue pour les enquêtes ou la gestion de ces « éclosions » de varicelle dans la collectivité au Canada. Nous n'avons retrouvé aucune publication décrivant les éclosions dans les garderies ou les écoles au Canada avant ou après l'arrivée du vaccin.
- La couverture vaccinale chez les enfants canadiens est estimée par l'Enquête nationale sur la vaccination (ENV), qui est effectuée par l'ASPC tous les deux ans depuis 2002 au moyen d'un sondage téléphonique[16]. La couverture par une seule dose du vaccin contre la varicelle avant le deuxième anniversaire a été estimée à 32 % à l'échelle nationale en 2004 et à 58 % en 2006 (ASPC, données non publiées). En Alberta et en Saskatchewan, où le vaccin est principalement administré par des cliniques de santé publique et qui disposent de dossiers d'immunisation informatisés, la couverture par le vaccin contre la varicelle avant le deuxième anniversaire s'établissait, respectivement, à 88 % (couverture régionale variant entre 67 % et 95 %) et à 75 % en 2007-2008. (Communication personnelle, E. Sartison, Alberta Health, et R. Tuchscherer, Ministry of Health). L'estimation pour la Saskatchewan peut être plus faible que le taux de couverture réel, car elle n'englobe pas les collectivités dont le taux de couverture est jugé excellent mais qui ne figurent pas actuellement dans le registre d'immunisation informatisé.

Épidémiologie de la varicelle et état des programmes de vaccination aux États-Unis

Le vaccin contre la varicelle a été homologué aux É.-U. en 1995, une seule dose étant recommandée pour les enfants réceptifs entre l'âge de 12 mois et de 12 ans et deux doses chez les adolescents et les adultes réceptifs. La couverture vaccinale contre la varicelle aux É.-U. chez les enfants de 19 à 35 mois est passée de 27 % à 90 % entre 1997 et 2007[17,18]. En juin 2006, l'Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP) a modifié ses recommandations relatives au vaccin contre la varicelle[17]. L'ACIP a recommandé que les enfants de < 13 ans reçoivent systématiquement deux doses d'un vaccin à composant antivaricelleux, la première dose étant administrée entre l'âge de 12 et 15 mois et la seconde dose entre 4 et 6 ans; une seconde dose de rattrapage était également prévue pour les enfants d'âge scolaire. À la lumière des études publiées, on estime cependant que la seconde dose du vaccin contre la varicelle peut être administrée plus tôt, tant et aussi longtemps qu'on respecte un intervalle d'au moins 3 mois entre les doses.

Un programme de surveillance active de la varicelle aux É.-U. a permis de retracer les cas de maladie attribuable à la varicelle depuis 1995. Mis en œuvre par les CDC en association avec les autorités sanitaires locales, ces projets de surveillance active de la varicelle (VASP) dans trois collectivités (Antelope Valley, CA, Travis County, TX, et West Philadelphia, PA) présentent des rapports sur les cas de varicelle et de zona toutes les 2 semaines, et des données sont recueillies sur les caractéristiques démographiques, l'état vaccinal et la gravité de la maladie sur le plan clinique. Depuis l'approbation du vaccin contre la varicelle en 1995, le système américain de santé publique a enquêté sur de nombreuses éclosions de varicelle et s'est occupé de leur gestion. Une preuve de vaccination contre la varicelle est requise dans 44 États pour l'entrée

and/or school. Consequently, outbreaks of varicella that occurred in childcare and school settings were investigated. This has strained public health resources.[17],[19]-[21]

The data from VASP sites, other prospective surveillance studies and analyses of outbreaks have confirmed the benefit of single-dose vaccination programs in the U.S., summarized as follows:

- There has been a reduction in varicella disease incidence. By 2000, the number of reported varicella cases had declined by 71%–84%,[22] concomitant with an increase in the vaccination coverage among children 19–35 months old in the three VASP sites to 74%–84%. The greatest drop in incidence occurred in children aged 12 months to 4 years (83%–90% reduction), but incidence also declined in non-immunized age groups, suggesting that indirect protection (herd immunity) had occurred. Since 2001, only two VASP sites have continued active surveillance (Antelope Valley and West Philadelphia). In 2005, vaccination coverage in these two sites had increased to 90%, with a corresponding drop in disease incidence by 91%.[17],[23]
- There has been a reduction in varicella-related hospitalizations. In a study conducted in the U.S. during 1993–2001, Davis et al. reported that varicella-related hospitalizations declined by 75%.[24] In another U.S. study conducted during 1994–2001, Zhou et al. reported that the varicella-related hospitalization rate declined by 88%.[25] In the latter study, hospitalization rates declined by 91% among children aged <10 years, 92% among children and adolescents aged 10 to 19 years, and 78% among adults aged 20 to 49 years. The varicella-related hospitalizations in two VASP sites also declined from 2.4–4.2 hospitalizations per 100,000 population during 1995–1998, to 0.8 per 100,000 population in 2005.[17],[23] ***Level II-3 Evidence, Quality good. (See Table 4)***
- There has been a reduction in mortality due to varicella. The number of varicella-related deaths in the U.S. decreased from 115 in 1995 to 26 in 2001 and to 16 in 2003.[17],[26] The mortality rates decreased from an average of 0.41 deaths per million population during 1990–1994 to 0.14/million during 1999–2001. The decline was observed in all age groups under 50 years; the greatest reduction (92%) occurred among children aged 12 months to 4 years (to 0.09 deaths/million population), and a slightly lower reduction (88%) among children aged 5 to 9 years (to 0.10 deaths/million population).[17],[26] The impact on mortality rate in persons over 50 years of age cannot be determined, as deaths in this age group cannot be reliably attributed to varicella (as opposed to zoster and other medical complications).
- Follow-up of children in the pre-licensure varicella vaccine studies, though limited in duration, have demonstrated a reduced risk for zoster in vaccinated children (including children with acute leukemia who were vaccinated), as compared with unvaccinated children who had developed wild-type varicella.[3],[27]-[30] When zoster occurs, it may be caused by reactivation of wild-type or, less commonly, vaccine virus.[29]

à la garderie ou à l'école, et les éclosions font donc l'objet d'enquêtes. Ces exigences ont imposé un lourd fardeau au système de santé publique[17;19-21].

Les données des sites des VASP, d'autres études prospectives de surveillance et des analyses des éclosions ont confirmé l'avantage des programmes de vaccination à une dose aux É.-U.; elles sont résumées ci-dessous :

- On a observé une réduction de l'incidence de la varicelle. En 2000, le nombre de cas déclarés de varicelle a connu une baisse de l'ordre de 71 % à 84 %[22] qui a coïncidé avec l'obtention d'un taux de couverture vaccinale de 74 % à 84 % chez les enfants de 19 à 35 mois dans les trois sites des VASP. La chute la plus marquée de l'incidence est survenue chez les enfants de 12 mois à 4 ans (réduction de l'ordre de 83 % à 90 %), mais l'incidence a également décliné dans les groupes d'âge non vaccinés, ce qui donne à penser que ceux-ci ont bénéficié d'une protection indirecte (immunité collective). Depuis 2001, seulement deux sites des VASP exercent une surveillance active continue (Antelope Valley et West Philadelphia). En 2005, la couverture vaccinale dans ces deux collectivités a atteint 90 % et une baisse correspondante de 91 % de l'incidence de la maladie a été relevée[17;23].
- Le nombre d'hospitalisations attribuables à la varicelle a diminué. Dans une étude menée entre 1993 et 2001, Davis et coll. ont signalé que les hospitalisations liées à la varicelle avaient chuté de 75 %[24]. Dans une autre étude effectuée entre 1994 et 2001, Zhou et coll. ont indiqué que le taux d'hospitalisations attribuables à la varicelle avait régressé de 88 %[25]. Dans cette dernière étude, les taux d'hospitalisation ont baissé de 91 % chez les enfants de < 10 ans, de 92 % chez les enfants et les adolescents de 10 à 19 ans et de 78 % chez les adultes de 20 à 49 ans. Les hospitalisations attribuables à la varicelle dans deux sites des VASP ont également diminué, le taux passant de 2,4 4,2 hospitalisations pour 100 000 habitants en 1995-1998 à 0,8 pour 100 000 en 2005[17;23]. ***Preuve de niveau II-3, bonne qualité. (voir le tableau 4)***
- La mortalité attribuable à la varicelle a diminué. Le nombre de décès associés à la varicelle aux É.-U. est passé de 115 en 1995, à 26 en 2001 et à 16 en 2003[17;26]. Les taux de mortalité, qui s'établissaient en moyenne à 0,41 décès pour un million d'habitants en 1990-1994, sont tombés à 0,14/million en 1999-2001. Le déclin a été observé dans tous les groupes d'âge de < 50 ans; la baisse la plus marquée (92 %) a été enregistrée chez les enfants de 12 mois à 4 ans (0,09 décès/million d'habitants), et une réduction un peu moins importante (88 %) a été relevée chez les enfants de 5 à 9 ans (0,10 décès/million d'habitants)[17;26]. L'impact sur le taux de mortalité chez les personnes de > 50 ans ne peut être évalué, car les décès dans ce groupe d'âge ne peuvent être attribués de façon fiable à la varicelle (plutôt qu'au zona et à d'autres complications médicales).
- Quoique de durée limitée, le suivi des enfants dans les études qui ont précédé l'homologation du vaccin contre la varicelle a mis en évidence une réduction du risque de zona chez les enfants vaccinés (y compris les enfants atteints de leucémie aiguë qui avaient été vaccinés) comparativement à des enfants non vaccinés qui avaient développé la varicelle de type sauvage[3,27-30]. Le zona peut être dû à une réactivation du virus de type sauvage ou, moins souvent, être causé par la souche vaccinale du virus[29].

- There appears to be a reduction in the proportion of invasive Group A Streptococcal (iGAS) disease cases associated with varicella since the introduction of the vaccine. A study in Chicago from 1993–2001 showed a decrease in proportion of varicella-related iGAS from 27% to 2%.[31]

Limitations of a Single-Dose Vaccine Recommendation for Children in the U.S.

In spite of the high vaccination coverage achieved and the observed benefits outlined above with the implementation of single-dose primary immunization of children 12 months to 12 years of age, the CDC has identified limitations of the single-dose recommendation in achieving varicella disease control. These limitations are summarized below:

- Although varicella disease incidence has reached a nadir, the number of cases is now remaining constant with no further decline despite vaccine coverage rates of 90% in VASP sites as well as in states with well-established vaccine and surveillance programs.[17],[32]
- There appears to be an upward shift in the median age at disease onset for children with and without history of immunization. For instance, in Antelope Valley the median age of breakthrough (or vaccine-modified) disease onset in vaccinated children rose from 5 years to 8 years, and in unvaccinated children from 5 years to 13 years. In West Philadelphia, the shift in median age in unvaccinated cases was more marked, from 6 years to 19 years. Should this trend continue, the concern is that varicella disease may be shifted to the adult age group, which is known to be associated with more severe complications.[33]
- Although the total number of outbreaks has fallen in the VASP sites, childcare centres and schools continued to report outbreaks between 2001 and 2005.[23],[34] Outbreaks occurred despite varicella vaccination coverage rates of 75%–97%[35],[45] In these outbreaks, vaccine effectiveness (VE) for any disease severity was estimated to be in the range of 70%–85%, except for two studies where VE was 20% and 44% respectively.[38],[42] However, vaccine was >90% effective in preventing severe disease. Further details on each outbreak are outlined in the varicella review on the NACI–PHAC website.[5]
- The index cases in some outbreaks were vaccinated children who developed breakthrough varicella and transmitted the infection to others.[38] Approximately 60%–80% of breakthrough disease is mild (with <50 lesions).[46],[47] However, those with moderate or severe breakthrough disease (associated with ≥50 lesions) were found to be just as likely to transmit the infection as unvaccinated cases with wild-type disease. Those with <50 lesions were approximately one third as contagious.[47] Furthermore, the proportion of breakthrough disease among all reported cases increased steadily in the VASP sites, from 3.5 % in 1997 to 24% in 2000, and to 78% in 2005.[46] Although breakthrough disease is considerably milder than wild-type varicella in unvaccinated children, it is still associated with complications in approximately 5% of cases (including encephalitis). Breakthrough disease often presents with atypical rash — predominantly maculopapular

- Il semble que la proportion de cas de maladie invasive due au streptocoque du groupe A (iSGA) associés à la varicelle ait diminué depuis l'introduction du vaccin. Une étude effectuée à Chicago entre 1993 et 2001 a montré que la proportion d'infections iSGA associées à la varicelle était passée de 27 à 2 %[31].

Limites de la recommandation concernant l'administration d'une seule dose du vaccin chez les enfants aux É.-U.

Malgré le taux élevé de couverture vaccinale obtenu et malgré les avantages de la primovaccination des enfants de 12 mois à 12 ans au moyen d'une dose unique du vaccin qui ont été signalés ci-dessus, les CDC ont estimé que cette recommandation était limitée en ce qui a trait à la lutte contre la varicelle :

- Bien que l'incidence de la varicelle ait atteint son point le plus bas, le nombre de cas demeure actuellement constant et la baisse ne s'est pas poursuivie en dépit des taux de couverture vaccinale de 90 % dans les sites des VASP de même que dans les États disposant de programmes de vaccination et de surveillance bien établis[17],[32].
- Un déplacement vers le haut semble s'être opéré dans l'âge médian de survenue de la maladie chez les enfants vaccinés et non vaccinés. Par exemple, à Antelope Valley, l'âge médian d'apparition de la maladie des vaccinés (maladie modifiée par le vaccin) chez les enfants vaccinés est passé de 5 ans à 8 ans, et chez les enfants non vaccinés de 5 ans à 13 ans. À West Philadelphia, le déplacement de l'âge médian chez les cas non vaccinés était plus marqué : il a grimpé de 6 ans à 19 ans. Si cette tendance se maintient, on craint que la varicelle ne change de cible et frappe les adultes; or, les complications sont plus graves dans cette population[33].
- S'il est vrai que le nombre total d'éclosions a diminué dans les sites des VASP, il reste que les garderies et les écoles ont continué de signaler des éclosions entre 2001 et 2005[23],[34]. Des éclosions sont survenues malgré des taux de couverture vaccinale variant entre 75 % et 97 %[35-45]. Lors de ces éclosions, l'efficacité du vaccin (EV) pour tout degré de gravité de la maladie a été estimée entre 70 % et 85 %, sauf dans deux études où l'EV s'élevait à 20 % et à 44 %, respectivement[38],[42]. Cependant, le vaccin prévenait la maladie grave avec un degré d'efficacité de > 90 %. D'autres détails sur chaque éclosion sont fournis dans la recension sur la varicelle affichée sur le site Web du CCNI ASPC[5].
- Dans certaines éclosions, les cas index sont des enfants déjà vaccinés qui transmettent une forme modifiée de la maladie (« maladie des vaccinés »)[38]. Dans environ 60 % à 80 % des cas de maladie des vaccinés, les manifestations sont bénignes (< 50 lésions)[46],[47]. On a cependant constaté que les enfants atteints d'une maladie des vaccinés modérée ou grave (≥ 50 lésions) étaient tout aussi nombreux à transmettre l'infection que les cas non vaccinés atteints de la maladie de type sauvage, alors qu'environ le tiers de ceux qui présentaient < 50 lésions risquaient d'être contagieux[47]. De plus, parmi tous les cas signalés, la proportion de ceux qui souffraient de la maladie des vaccinés n'a cessé d'augmenter dans les sites des VASP, passant de 3,5 % en 1997, à 24 % en 2000 et à 78 % en 2005[46]. Bien que la maladie des vaccinés soit beaucoup moins grave que la varicelle de type sauvage chez les enfants non vaccinés, elle demeure associée à des complications dans environ 5 % des cas (y compris l'encéphalite). Elle se manifeste souvent par une éruption cutanée atypique, surtout

and of shorter duration, rather than the classical vesicular rash. The atypical appearance poses diagnostic challenges for the clinician, and may be the reason why physician visits for breakthrough disease were twice as common as visits for wild-type disease in the VASP sites. Breakthrough disease may also require laboratory confirmation by a polymerase chain reaction (PCR) test rather than standard serological tests.[48] Children previously vaccinated with a single dose of varicella vaccine who subsequently develop neoplastic or other immunosuppressive disease may develop significant breakthrough disease, requiring antiviral treatment.[49]

- Primary vaccine failure appears to be partly responsible for breakthrough disease.[50-53] In the pre-licensure clinical trials for Varivax™ (Merck & Co., Inc.) a proprietary gpELISA test was used to determine varicella antibody responses, with a level of > 0.6 gpELISA units set as the criterion for seropositivity; 97% of children 1 to 12 years old achieved this level post-vaccination after a single dose. Subsequent studies indicate that a higher titer of ≥ 5.0 gpELISA units provided better protection against breakthrough disease (children with this titer were 3.5 times less likely to have disease, compared with those with < 5 gpELISA units).[54] Only 85.7% of children who received a single dose of vaccine achieved ≥ 5.0 gpELISA units, compared with 99.6% of children who received two doses.[53],[55] Another study using a different antibody test, Fluorescent Antibody against Membrane Antigen (FAMA), found that only 76% of children achieved a FAMA titer of >1:4 (correlate of protection) at 16 weeks after a single-dose.[17],[50] Ninety-four percent of susceptible adults who routinely receive two primary vaccine doses develop FAMA titers of >1:4.[56]

- Studies have attempted to address whether the age at vaccination increases the risk for primary vaccine failure. In childcare and school outbreaks reported in the U.S., the investigators analyzed multiple risk factors for vaccine failure, including age at vaccination and time since vaccination. The data for the age at vaccination were conflicting, with some studies suggesting that there was a higher risk for breakthrough disease in children vaccinated at < 15 months of age compared to those vaccinated at ≥ 15 months of age,[36],[39],[57-59] while other outbreak studies did not find this a significant risk factor.[35],[38],[59] A recent review of post-licensure trials with Varivax™ has addressed this issue, looking at antibody responses of cohorts ofren immunized at 12 to 14 months, 15 to 17 months and 18 to 23 months of age: the seroconversion rates and geometric mean titers (GMTs) were similar in all three groups.[60] This conclusion was supported by a study in northern California, which similarly found no association between age at vaccination and risk for subsequent breakthrough disease.[61]
- Waning immunity (secondary vaccine failure) may also account for subsequent breakthrough disease, with several outbreak studies in the U.S. reporting that time since vaccination was an important risk factor.[35],[38], [39],[59],[62] A Canadian study reported an average breakthrough rate of 3.1% per year over

maculopopuleuse et de courte durée, plutôt que par l'éruption vésiculaire classique. Son aspect atypique complique le diagnostic clinique et c'est peut-être la raison pour laquelle les consultations médicales pour la maladie des vaccinés étaient deux fois plus fréquentes que les consultations pour la maladie de type sauvage dans les sites des VASP. En outre, la maladie des vaccinés peut devoir être confirmée en laboratoire par une réaction d'amplification par la polymérase (PCR) plutôt que par les tests sérologiques normalisés[48]. Chez les enfants ayant déjà reçu une seule dose du vaccin contre la varicelle qui développent par la suite une maladie néoplasique ou une autre déficience immunitaire, la malac ie des vaccinés peut être plus importante et nécessiter un traitement antiviral[49].

- L'échec de la primovaccination semble être en partie responsable de la maladie des vaccinés[50-53]. Dans des essais cliniques préalables à l'homologation de Varivax[MC] (Merck Frosst, Inc.), un test breveté par gpELISA a été utilisé pour déterminer la réponse des anticorps antivaricelleux. Un niveau de > 0,6 unité gpELISA a été fixé comme critère de séropositivité; 97 % des enfants de 1 à 12 ans ont atteint ce niveau après avoir reçu une seule dose. Des études subséquentes indiquent qu'un titre plus élevé, soit ≥ 5,0 unités gpELISA, conférait une meilleure protection contre la maladie des vaccinés (les enfants présentant ce titre étant 3,5 fois moins nombreux à contracter la maladie, comparativement à ceux dont le titre était < 5 unités gpELISA)[54]. Seulement 85,7 % des enfants qui avaient reçu une seule dose du vaccin ont atteint un titre ≥ 5,0 unités gpELISA, comparativement à 99,6 % des enfants qui en avaient reçu deux[53,55]. Une autre étude faisant appel à un test différent de détection des anticorps, soit la recherche de l'antigène de la membrane par anticorps fluorescent (FAMA), a montré que seulement 76 % des enfants ont obtenu un titre FAMA de > 1:4 (corrélat de protection) 16 semaines après avoir reçu une dose unique[17;50]. Quatre vingt quatorze pour cent des adultes réceptifs qui ont reçu systématiquement les 2 doses de la série primaire ont présenté un titre FAMA de > 1:4[56].
- Des études ont tenté de déterminer si l'âge au moment de la primovaccination augmentait le risque d'échec du vaccin; les données des études sont contradictoires. Dans les études sur les éclosions en garderie et dans les écoles aux É.-U., les enquêteurs ont analysé plusieurs facteurs de risque d'échec vaccinal, notamment l'âge lors de la vaccination et le temps écoulé depuis la vaccination. Les données pour l'âge lors de la vaccination étaient contradictoires, certaines études indiquant qu'il existe un risque accru de maladie des vaccinés chez les enfants immunisés avant l'âge de 15 mois comparativement à ceux qui avaient reçu le vaccin à l'âge ≥ 15 mois[36;39;57-59], alors que d'autres études sur des éclosions n'ont pas conclu que ce facteur de risque était significatif[35;38;59]. Une recension récente des essais post-homologation de Varivax[MC] s'est penchée sur la question, examinant des réponses immunitaires dans des cohortes d'enfants vaccinés à l'âge de 12-14 mois, 15-17 mois et 18-23 mois : les taux de séroconversion et les TMG étaient similaires dans les trois groupes[60]. Cette conclusion a été corroborée par une étude effectuée dans le Nord de la Californie, qui n'a également pas trouvé d'association entre l'âge lors de la vaccination et le risque de développer par la suite une maladie des vaccinés[61].
- Le déclin de l'immunité (échec du vaccin secondaire) semble également jouer un rôle important dans la maladie des vaccinés; plusieurs études sur des éclosions aux É.-U. ont en effet révélé que le temps écoulé depuis la vaccination constituait un important facteur de risque[35;38;39;59;62]. Une étude canadienne a fait état d'un taux moyen

a relatively short follow-up period of three years.[28] VASP data from 1995–2004 in Antelope Valley showed an overall breakthrough disease rate of 9.5% over the surveillance period, with greater time since vaccination as a risk factor for moderate to severe breakthrough disease (the risk ratio for moderate to severe breakthrough disease was 2.6 (95% CI: 1.2–5.8) for children immunized at least five years previously, compared with those immunized within the previous five years. The annual rate of breakthrough disease in Antelope Valley also increased from 1.6 cases per 1,000 person-years (95% CI: 1.2–2.0) within one year after vaccination, to 9.0 per 1,000 person-years (95% CI: 6.9–11.7) at five years, and 58.2 per 1,000 person-years (95% CI: 36.0 - 94.0) at nine years after vaccination.[32] Finally, a case-control study conducted in Connecticut also found a high VE of 97% in the first year, falling to VE of 84% at two to eight years post-vaccination.[63]

Benefits and Potential Limitations of a Two-Dose Varicella Vaccination Schedule in Children

Evidence to support the potential benefits of a two-dose varicella vaccine schedule is found in studies in which a two-dose schedule was used. This consists of follow-up studies of children enrolled in a randomized controlled trial of one- and two-dose vaccine schedules, the immune responses to one- and two-dose schedules, a retrospective outbreak investigation, and modelling studies. Table 2 summarizes what is currently known about the benefits and limitations of one- and two-dose primary immunization schedules.

- Kuter et al. prospectively followed 2,196 children for breakthrough disease over a 10-year period. These children had received either one dose or two doses of VarivaxTM administered three months apart at between 12 months and 12 years of age. As the children were potentially exposed to (and boosted by) wild-type disease during that time, the GMT of varicella antibody, monitored yearly, actually rose over time (rather than declined, as one might have expected from waning immunity). The initial GMT achieved after two doses was considerably higher than after one dose (142.6 v 12.5 gpELISA units, respectively). The cumulative risk of breakthrough disease was 7.3% in the one-dose group, versus 2.2% in the two-dose group at the end of the 10-year follow-up period (i.e. a 3.3-fold lower risk of breakthrough disease in the two-dose group).[5],[53],[64] In addition to this clinical protection, there was evidence for greater humoral and cell-mediated responses to two doses as compared with one dose.[64],[65]

- The duration of immunity derived from two primary doses during childhood, other than the studies just cited, is unknown.

- The adverse event rates after two doses compared with one dose were not reported in the Kuter study. Adverse events were less common after the second dose of univalent varicella vaccine in individuals ≥13 years old, and in select immunocompromised children in whom two-dose regimens were

de maladie des vaccinés de 3,1 % par année sur une période de suivi relativement courte de 3 ans[28]. Les données des VASP pour la période 1995-2004 dans Antelope Valley ont mis en évidence un taux global de maladie des vaccinés de 9,5 % pour toute la période de surveillance et ont montré qu'un plus long laps de temps écoulé depuis la vaccination était un facteur de risque de maladie des vaccinés modérée à grave (le rapport de risques pour la maladie des vaccinés modérée à grave était de 2,6 (IC à 95 % 1,2 - 5,8) pour les enfants immunisés au moins 5 ans auparavant, comparativement à ceux qui avaient été vaccinés au cours des 5 dernières années). Le taux annuel de maladie des vaccinés dans Antelope Valley est également passé de 1,6 cas pour 1000 personnes-année (IC à 95 % 1,2 - 2,0) dans l'année qui a suivi la vaccination à 9,0 pour 1000 personnes-année (IC à 95 % 6,9 - 11,7) après 5 ans et à 58,2 pour 1000 personnes-année (IC à 95 % 36,0 - 94,0) 9 ans après la vaccination[32]. Dans une étude cas/témoins effectuée au Connecticut, l'EV atteignait 97 % durant la première année et a chuté à 84 % 2 à 8 ans après la vaccination [63].

Avantages et limites potentielles du calendrier à 2 doses contre la varicelle chez les enfants

Un certain nombre de données viennent corroborer les avantages potentiels d'un calendrier à 2 doses contre la varicelle, notamment les données précédemment citées sur les limites d'un calendrier à une dose et les études où un calendrier à deux doses a été utilisé. Ces dernières données proviennent d'études de suivi d'enfants inscrits dans un essai comparatif randomisé de calendriers à une et à deux doses, d'études sur les réponses immunitaires après une dose et deux doses, d'une enquête rétrospective sur une éclosion et d'études de modélisation. Le tableau 2 résume ce qu'on sait actuellement des avantages et des limites des calendriers de primovaccination à 1 et 2 doses.

- Kuter et coll. ont suivi de façon prospective 2 196 enfants pour détecter toute maladie des vaccinés sur une période de 10 ans. Ces enfants avaient reçu soit 1 dose ou 2 doses de Varivax[MC] administrées à 3 mois d'intervalle entre l'âge de 12 mois et de 12 ans. Comme il se peut qu'ils aient été exposés à la maladie de type sauvage durant cette période (ce qui aurait renforcé leur système immunitaire), le TMG des anticorps antivaricelleux, mesuré chaque année, a en fait augmenté avec le temps (au lieu de diminuer, comme on aurait pu s'y attendre à cause du déclin de l'immunité). Le TMG initial obtenu après 2 doses était considérablement plus élevé qu'après une seule dose (respectivement de 142,6 versus 12,5 unités gpELISA). Le risque cumulatif de maladie des vaccinés s'établissait à 7,3 % dans le groupe ayant reçu 1 dose comparativement à 2,2 % dans le groupe ayant reçu 2 doses au cours de la période de suivi de 10 ans (soit un risque 3,3 fois plus faible de maladie des vaccinés dans le groupe à 2 doses)[5;53;64]. En plus de cette protection clinique, les données indiquent que les réponses à médiation humorale et cellulaire étaient supérieures après 2 doses du vaccin qu'après 1 dose[64;65].

- Nous ne connaissons rien de plus sur la durée de l'immunité conférée par les deux doses de la série primaire durant l'enfance que ce que nous apprennent les études susmentionnées.

- Les taux d'événements indésirables après l'administration de 2 doses plutôt que 1 dose n'ont pas été signalés dans l'étude de Kuter. Les événements indésirables étaient moins fréquents après la seconde dose du vaccin monovalent contre la varicelle chez les sujets ≥ 13 ans et chez certains enfants immunodéprimés, qui avaient reçu deux doses. On

studied. Discussion of adverse event rates after two doses of MMRV is found in NACI's MMRV advisory committee statement.[8]

- A 2006 school outbreak study in Arkansas assessed vaccine effectiveness of one-dose versus two-dose varicella vaccination, and found a lower attack rate (AR) among children who had received two doses of varicella vaccine (AR 10.4%), compared with those who had received one dose (AR 14.6%).[66] This was very early after the ACIP recommendation for two-dose catch-up vaccination in outbreak management was published. Varicella vaccination coverage amongst the schoolchildren during the outbreak was very high (97%), but only 39% had received two doses while 58% had received one dose. Further studies are needed to determine if the AR will fall further, once two-dose coverage is much higher.

- Modelling studies can provide useful information about the potential effects of vaccine programs. In these mathematical models, assumptions about vaccine efficacy, safety, coverage and other factors are made and the subsequent impact on health outcomes projected. Although complex, these projections can assist in decision-making. Brisson et al. have modelled the potential effects of varicella vaccine programs on the epidemiology of varicella (chickenpox) and varicella-zoster (shingles).[67]-[70] In 2009, at the request of NACI and the Canadian Immunization Committee (CIC), the PHAC commissioned Brisson et al. to assess what the impact and cost-effectiveness of changing from a routine one-dose to a two-dose varicella vaccination schedule would be for Canadian children, with the second dose provided at different ages. These studies will be published shortly.[71],[72] A summary of the results is provided here; the reader is referred to the primary studies for details on assumptions and methods. Under base-case assumptions, this 2009 model predicts that over an 80-year projection period, one-dose childhood vaccination will reduce varicella and zoster cases from the pre-vaccine era by 64% (worst case=14%, best case=96%) and 5% (worst case=2%, best case=22%), respectively.[73] This is largely due to an increase in the incidence of breakthrough varicella (with some wild-type disease) beginning 10 to 20 years after the initiation of childhood immunization programs and getting progressively larger over the subsequent decades. The model predicts that with the decline in disease numbers, there is a shift of the average age of wild-type varicella cases to 22 years, and breakthrough disease to approximately 41 years of age. Consistent with Brisson's earlier model, there is estimated to be an initial increase in zoster cases, with subsequent decline.

  Under base-case assumptions, moving to a two-dose childhood schedule is predicted to reduce varicella and zoster by an additional 22% (worst case=0%, best case=83%) and 6% (worst case=0%, best case=14%), respectively.[73] Providing the second dose at preschool is expected to have a greater effect on reducing long-term varicella incidence, as compared with two doses during the second year of life. A two-dose

trouvera une analyse des taux d'événement indésirable après l'administration de deux doses du RROV dans la déclaration du CCNI sur le RROV[8].

- En 2006, une étude sur une éclosion dans une école de l'Arkansas a évalué l'efficacité du vaccin offert dans le cadre d'un calendrier à 1 dose et à 2 doses et a constaté que les taux d'attaque (TA) étaient plus faibles chez les enfants qui avaient reçu 2 doses du vaccin (TA de 10,4 %) comparativement à ceux qui avaient reçu un dose unique (TA de 14,6 %)[66]. Cette étude s'est déroulée peu après la publication des recommandations de l'ACIP concernant la vaccination de ratrappage de deux doses de vaccin lors de la gestion des éclosions. Durant l'éclosion, la couverture vaccinale contre la varicelle chez les enfants d'âge scolaire était très élevée (97 %) mais seulement 39 % des enfants avaient reçu deux doses du vaccin tandis que 58 % avaient reçu une dose unique. De plus amples études sont nécessaires afin de déterminer si le TA va décliner lorsque la couverture du vaccin de deux doses sera plus élevée.

- Des études de modélisation peuvent fournir des renseignements utiles sur les effets potentiels des programmes de vaccination. Dans ces modèles mathématiques, des hypothèses sont avancées relativement à l'efficacité du vaccin, à son innocuité, à la couverture vaccinale et à d'autres facteurs et on essaie de prédire l'impact subséquent sur les résultats cliniques. Bien que ces projections soient complexes, elles peuvent faciliter la prise de décisions. Brisson et coll. ont modélisé les effets potentiels des programmes de vaccination contre la varicelle sur l'épidémiologie de la varicelle et du zona[67-70]. En 2009, à la demande du CCNI et du Comité canadien d'immunisation (CCI), l'ASPC a demandé à Brisson et coll. d'évaluer quels seraient l'impact et la rentabilité du passage d'un calendrier systématique à 1 dose à un calendrier à 2 doses chez les enfants canadiens, la seconde dose étant administrée à différents âges. Ces études seront bientôt publiées[71,72]. Nous présentons ici un résumé des résultats; le lecteur est prié de se reporter aux études primaires pour avoir plus de détails sur les hypothèses et les méthodes. Selon les hypothèses formulées pour les scénarios de référence, le modèle de 2009 prédit que sur une période de projection de 80 ans, l'administration de 1 dose du vaccin aux enfants entraînera une réduction du nombre de cas de varicelle et de zona par rapport à ce qu'il était avant l'arrivée du vaccin de l'ordre de 64 % (pire éventualité = 14 %, meilleur des cas = 96 %) et de 5 % (pire éventualité = 2 %, meilleur des cas = 22 %), respectivement[73]. Ces résultats sont dus en grande partie à une augmentation de l'incidence de la varicelle des vaccinés (avec certains cas de maladie de type sauvage) qui débutera 10 à 20 ans après le lancement de programmes de vaccination des enfants et qui s'amplifiera au cours des décennies suivantes. Le modèle prédit qu'à la suite de la baisse du nombre de cas de maladie, l'âge moyen des cas atteints d'une varicelle de type sauvage passera à 22 ans et celui des cas de maladie des vaccinés à environ 41 ans. Conformément au modèle antérieur de Brisson, on estime qu'il y aura une augmentation initiale du nombre de cas de zona et un déclin subséquent.

  Selon les scénarios de référence, le passage à un calendrier à 2 doses devrait entraîner une réduction de 22 % supplémentaire du taux de varicelle (pire éventualité = 0 %, meilleur des cas = 83 %) et de zona de 6 % (pire éventualité = 0 %, meilleur des cas = 14 %)[73]. L'administration de la seconde dose avant l'entrée à l'école devrait contribuer davantage à réduire l'incidence de la varicelle à long terme que l'administration de 2 doses durant la deuxième année de vie. Un calendrier

program could be expected to cumulatively reduce varicella by 86% and zoster by 11% over the 80-year projection period. There is estimated to be a further increase in the average age of wild-type (to 32 years of age) and breakthrough disease (to 48 years of age); however, this upward shift in age is offset by the anticipated further reduction in disease incidence, as compared to the one-dose schedule. In the model, providing the second dose at preschool is expected to have a greater effect on reducing long-term varicella incidence, as compared with two doses during the second year of life. Both schedules had similar effects on long-term zoster incidence. In the sensitivity analysis, the incremental effectiveness of the second dose is particularly sensitive to the true vaccine efficacy and population-mixing effect.

- The cost-effectiveness in Canada of two-dose versus one-dose childhood schedules was also calculated using the same model assumptions as above (the source and extent of health care costs are also described).[72] The economic analysis was for an 80-year period, discounted at 5% per year, and conducted from the perspective of the ministry of Health (the payee for the vaccine programs and health care costs, as they relate to varicella and zoster disease). At $30 per vaccine dose, a one-dose univalent vaccine infant series with 90% coverage is estimated to be cost-saving, by preventing 6.2 million varicella cases in Canada, but generating an extra 0.3 million zoster cases.[73] Moving to a two-dose vaccination program four years after introduction of the one-dose schedule, the model analyzed three different two-dose strategies, either providing (i) both doses in the second year of life, (ii) the doses at 12 months and preschool, or (iii) the doses at 12 months and Grade 4. The model predicts a net cost of $144.8 million, $104.8 million and $89 million for the three strategies, respectively. The cost-effectiveness ratio (CER) for the three two-dose strategies is estimated to be approximately $106,000, $41,000 and $28,000 per Quality-Adjusted Life-Year (QALY) gained, respectively. According to the World Health Organization (WHO), an intervention is considered very cost-effective if the CER is less than the per capita GDP, and cost-effective if the CER is between one and three times the per capita GDP.[72],[74],[75] Therefore, in Canada a CER of < $40,000 per QALY gained is considered very cost-effective, between $40,000–$120,000 per QALY gained is cost-effective, and > $120,000 per QALY gained is not cost-effective. Nevertheless, in reality it is difficult to conclude which is the best and most cost-effective strategy, as it depends very much on the feasibility to fit the second dose into an already crowded childhood schedule, and the coverage ultimately achieved. Note that this cost-effectiveness analysis did not assess using combination MMRV as a two-dose schedule.

  The Brisson model (with modifications based on local data) has also been used to predict the post-vaccination (1-dose and 2-dose) epidemiology (not cost-effectiveness) of varicella and zoster disease in Australia and Finland[76,77]. The results and conclusions from these two publications are similar to the 2009 Brisson model, albeit based on different assumptions.

à 2 doses devrait abaisser de façon cumulative le taux de varicelle de 86 % et celui de zona de 11 % sur la période de projection de 80 ans. On estime que l'âge moyen de survenue de la maladie de type sauvage augmentera encore (passant à 32 ans) de même que celui pour la maladie des vaccinés (qui passera à 48 ans); cette progression de l'âge de survenue est cependant compensée par la réduction additionnelle prévue de l'incidence de la maladie, comparativement au calendrier à 1 dose. Dans le modèle, l'administration de la seconde dose aux enfants d'âge préscolaire devrait contribuer davantage à réduire l'incidence de la varicelle à long terme que si les 2 doses étaient données durant la deuxième année de vie. Les deux calendriers comportaient des effets similaires sur l'incidence du zona à long terme. Dans l'analyse de la sensibilité, l'efficacité virtuelle additionnelle de la seconde dose dépend particulièrement de l'efficacité réelle du vaccin et de la composition de la population.

- La rentabilité au Canada d'un calendrier à 2 doses par rapport à un calendrier à 1 dose chez les enfants a également été évaluée à l'aide des mêmes hypothèses formulées dans le modèle ci-dessus (la source et l'ampleur des coûts liés aux soins de santé sont également décrites)[72]. Cette analyse économique s'appliquait à une période de 80 ans, avec un facteur d'actualisation annuel de 5 %, et a été effectuée du point de vue du ministère de la Santé (qui assume les coûts des programmes de vaccination et des soins de santé pour la varicelle et le zona). À un prix de 30 $ par dose de vaccin, une couverture vaccinale de 90 % par 1 dose du vaccin monovalent chez les nourrissons est estimée comme rentable; elle contribuerait à prévenir 6,2 millions de cas de varicelle au Canada mais entraînerait 0,3 million de cas additionnels de zona[73]. Le passage à un calendrier à 2 doses quatre ans après l'introduction du calendrier à 1 dose, a été analysé de trois différentes façons : (i) les deux doses sont administrées au cours de la deuxième année de vie, (ii) une dose administrée à l'âge de 12 mois et l'autre avant l'entrée à l'école ou (iii) les doses sont administrées à l'âge de 12 mois et en 4e année. Le modèle prédit un coût net de 144,8 millions $, de 104,8 millions $ et de 89 millions $ pour les trois stratégies, respectivement. Le rapport coût-efficacité (RCE) pour les trois stratégies à 2 doses est estimé à environ 106 000 $, 41 000 $ et 28 000 $ par année de survie ajustée pour la qualité de vie (QALY) gagnée, respectivement. Selon l'Organisation mondiale de la Santé (OMS), une intervention est jugée très rentable si le RCE est inférieur au PIB par habitant et rentable si le RCE est une à trois fois plus élevé que le PIB par habitant[72,74,75]. Ainsi, au Canada, un RCE de < 40 000 $ par QALY gagnée est considéré très rentable, un RCE entre 40 000 $ et 120 000 $ par QALY gagnée est rentable et un RCE de > 120 000 $ par QALY gagnée n'est pas rentable. Néanmoins, il est difficile en réalité de conclure quelle stratégie est la meilleure et la plus rentable, car cela dépend grandement de la possibilité d'insérer la seconde dose dans un calendrier de vaccination déjà très chargé chez les enfants et du taux de couverture obtenu en bout de ligne. Il convient de noter que cette analyse de rentabilité n'a pas évalué le recours au vaccin combiné RROV dans un calendrier à deux doses.

  Le modèle de Brisson (avec des modifications basées sur les données locales) a également été utilisé pour prédire la situation épidémiologique (et non la rentabilité) après la vaccination (1 et 2 doses) contre la varicelle et le zona en Australie et en Finlande[76,77]. Les résultats et les conclusions de ces deux publications sont similaires à ceux du modèle de Brisson de 2009, mais ils reposent sur des hypothèses différentes.

- The risk of zoster in children who receive two vaccine doses instead of one dose is also unknown. In the study by Kuter et al., only two cases of zoster were reported during the 10 years of follow-up, both in the single-dose group. Theoretically the risk for zoster should be less with two doses, but further studies are needed.

- The epidemiology of zoster (shingles) in the adult population as a result of varicella vaccine programs is as yet unclear, due to the conflicting results in available studies.[78-80] In the model by Brisson et al. assessing the effect of mass immunization with a single dose of vaccine at 12 months of age and a variety of catch-up single-dose strategies, an initial rise in zoster cases during the first 30 to 40 years after initiating childhood immunization programs was predicted, assuming adults have reduced boosting effects from infected children due to the decreasing varicella incidence. The incidence of zoster would then subsequently fall dramatically below the baseline (pre-vaccination) incidence when the vaccinated cohort arrives in later adulthood.[67] Studies to date in the United States are inconclusive, with one showing a stable incidence of zoster, while another showed an increase.[79-80] The effect of having a zoster vaccine for persons 60 years and over was not factored in to the Brisson model commissioned by PHAC.

NACI Recommendations

Background

NACI affirms the goals for national varicella disease control established at the consensus conference in Quebec City in 2005. Routine childhood varicella immunization programs in the U.S. (since 1995) and Canada (after 2000) have resulted in significant declines in varicella disease incidence, varicella-related hospitalizations and mortality within 10 to 15 years. The accumulated evidence to date suggests that children 12 months to 12 years of age would benefit from a two-dose primary schedule, for improved control of varicella disease. Since the pre-vaccine epidemiology of varicella disease in Canada is very similar to the U.S., it is likely that breakthrough disease occurs in Canada, even though it is not being actively reported nor investigated in the context of varicella "outbreaks."

The ideal timing of the second dose of varicella vaccine is unknown. Although Kuter et al.'s study of a two-dose schedule reported a 10-year vaccine effectiveness of 98.3% in children vaccinated three months apart, there are no other clinical studies assessing the long-term epidemiological outcome of other dosing intervals (e.g. at 12 months and 4 to 6 years).[53] The ACIP in the U.S. has chosen to recommend the latter interval, i.e., second varicella vaccine dose at 4 to 6 years of age, for boosting children with waning immunity.[17] Theoretically this may provide immunity lasting into the adolescent years, although this has not been studied. A disadvantage of a longer interval

- Le risque de zona chez les enfants qui ont reçu deux doses du vaccin au lieu d'une seule n'est également pas connu. Dans l'étude de Kuter et coll., seulement 2 cas de zona ont été signalés au cours des dix années de suivi, les deux dans le groupe ayant reçu une seule dose. En théorie, le risque de zona devrait être inférieur après la réception de deux doses, mais d'autres études sont nécessaires.

- L'épidémiologie du zona dans la population adulte après les programmes de vaccination contre la varicelle n'est pas encore claire, à cause des résultats contradictoires obtenus dans les études disponibles[78-80]. Les modèles de Brisson et coll., qui ont évalué l'effet de la vaccination de masse par une seule dose du vaccin à l'âge de 12 mois et diverses stratégies de rattrapage comportant une dose unique, ont prédit une hausse initiale du nombre de cas de zona durant les 30 à 40 années suivant le lancement de programmes de vaccination des enfants, les auteurs supposant que les adultes ne bénéficieraient pas d'un renforcement immunitaire apporté par les enfants à cause de la diminution de l'incidence de la varicelle. L'incidence du zona chuterait par la suite de façon dramatique en deçà de l'incidence de base (pré-vaccination) lorsque la cohorte de vaccinés arriverait à un âge plus avancé[67]. Les études menées à ce jour aux États-Unis ne sont pas concluantes, certaines faisant état d'une incidence stable du zona alors que d'autres indiquent une augmentation[79-80]. L'effet lié à l'existence d'un vaccin contre le zona pour les personnes de 60 ans et plus n'a pas été pris en compte dans les modèles de Brisson commandés par l'AFPC.

Recommandations du CCNI

Contexte

Le CCNI appuie les objectifs de la lutte nationale contre la varicelle établis lors de la conférence de concertation qui a eu lieu à Québec en 2005. Les programmes de vaccination systématique des enfants contre la varicelle aux É.-U. (qui existent depuis 1995) et au Canada (mis en œuvre après 2000) ont entraîné des baisses importantes de l'incidence de la varicelle, des hospitalisations et de la mortalité liée à la varicelle en l'espace de 10 à 15 ans. Les données accumulées jusqu'à présent semblent indiquer que les enfants de 12 mois à 12 ans tireraient profit d'un calendrier de primovaccination à deux doses, lequel permettrait de mieux lutter contre la maladie. Comme l'épidémiologie de la varicelle avant l'arrivée du vaccin est très similaire à celle observée aux É.-U., il est probable qu'il existe des cas de maladie des vaccinés au Canada, même si ceux-ci ne sont pas activement déclarés ni examinés dans le cadre des « éclosions » de varicelle.

On ignore pour l'heure quel est le moment idéal pour administrer la seconde dose du vaccin contre la varicelle. Bien que l'étude de Kuter et coll. sur un calendrier à deux doses ait signalé un taux d'efficacité de 98,3 % sur dix ans et ait effectué un suivi immunologique des enfants ayant reçu le vaccin à 3 mois d'intervalle, il n'existe aucune autre étude clinique évaluant les effets sur la situation épidémiologique à long terme associés à d'autres intervalles entre les doses (p. ex. à l'âge de 12 mois et de 4 à 6 ans)[53]. L'ACIP aux É.-U. a décidé de recommander ce dernier intervalle, c.-à-d. une seconde dose du vaccin contre la varicelle à l'âge de 4 à 6 ans, pour renforcer l'immunité déclinante chez les enfants[17]. En théorie, l'immunité ainsi conférée pourrait durer pendant toute

between doses is that children with primary vaccine failure after the first dose will be unprotected between the scheduled doses, with potential for day care and pre-kindergarten outbreaks.[66] If a higher antibody threshold (correlate of seroprotection) is necessary to prevent breakthrough disease after the first vaccine dose, providing the second dose closer to the first dose (e.g. with two routine doses at 12 and 15 months, or at 12 and 18 months of age) should correct the primary vaccine failure and avoid breakthrough cases in children between infancy and the preschool age group.

The availability of combined measles-mumps-rubella-varicella (MMRV) vaccines in the U.S. (ProQuad™, Merck Inc.) and Canada (see concurrent NACI statement on Priorix-Tetra™, GSK Inc.) provides an advantage in being able to reduce the number of vaccine injections in children.[8] Priorix-Tetra™ has been authorized for a two-dose schedule in children, with the manufacturer recommending a preferred interval of six weeks and a minimum interval of four weeks. Priorix-Tetra™ is effective in boosting antibody responses when administered at six weeks, or up to six years after previous individual MMR and varicella vaccinations.[8] At the time of writing, Quebec is the only jurisdiction that utilizes MMRV in place of MMR and univalent varicella vaccine, using a single-dose schedule at 12 months.

NACI's varicella vaccine recommendations are used by both public health authorities to implement publicly funded vaccine programs and by individual vaccine providers (physicians and nurses to immunize individual patients). Decisions about implementation of publicly funded two-dose programs will depend on the incremental cost-effectiveness, feasibility and other considerations of the Erickson and De Wals analytical framework for new immunization programs.[81] It is acknowledged that the highest two-dose vaccine coverage can best be achieved with publicly funded provincial and territorial programs.

There are at present no published data on the interchangeability of the two available univalent varicella vaccines (Varivax™ and Varilrix™) in a two-dose primary schedule. Studies of two-dose schedules have utilized the same manufacturer's univalent vaccine or MMRV vaccine.

Recommendations (summarized in Tables 3A and 3B):

- **Healthy children 12 months to 12 years of age should receive two doses of varicella-containing vaccine (univalent varicella or MMRV) for primary immunization.**
  NACI recommendation – Grade A.
  A two-dose vaccine schedule is anticipated to further reduce varicella (both wild-type and breakthrough) disease incidence, increase herd immunity, potentially decrease disease outbreaks, as well as minimize the number of cases occurring in adolescents and adults (even with the anticipated shift to a higher mean age for varicella disease in a highly vaccinated population). Options for the choice of vaccine for the second varicella-containing dose (univalent vaccine or MMRV)

l'adolescence, mais une telle éventualité n'a pas été étudiée. Un des inconvénients liés à un plus long intervalle entre les doses tient au fait que les enfants qui ont connu un échec après la première dose ne seraient pas protégés durant la petite enfance alors qu'il existe des risques d'éclosion dans les garderies et les pré-maternelles[66]. Si un seuil plus élevé d'anticorps (corrélat de la séroprotection) est nécessaire pour prévenir la maladie des vaccinés après la première dose du vaccin, un intervalle plus rapproché entre la seconde dose et la première dose (p. ex. deux doses systématiques à l'âge de 12 et de 15 mois ou à l'âge de 12 et de 18 mois) devrait corriger l'échec de la primovaccination et prévenir les cas de maladie des vaccinés chez les enfants, de la première année de vie jusqu'à l'entrée à l'école.

L'accès à des vaccins combinés contre la rougeole, la rubéole, les oreillons et la varicelle (RROV) aux É.-U. (ProQuad™, Merck Frosst Inc.) et au Canada (voir la déclaration concomitante du CCNI sur Priorix-Tetra^MC, GSK Inc.) offre l'avantage de pouvoir réduire le nombre d'injections chez les enfants[8]. Dans le cas de Priorix-Tetra^MC un calendrier à deux doses a été utilisé chez les enfants; selon le fabricant, il est préférable de prévoir un intervalle d'au moins 6 semaines, cet intervalle ne devant jamais être inférieur à 4 semaines. Priorix-Tetra^MC renforce efficacement les réponses immunitaires lorsqu'il est administré à l'âge de 6 semaines ou jusqu'à l'âge de 6 ans chez les enfants qui ont déjà reçu une dose du RRO et une dose du vaccin contre la varicelle[8]. Le Québec est actuellement la seule province à utiliser le RROV au lieu du RRO et du vaccin monovalent contre la varicelle et il administre une seule dose du vaccin à l'âge de 12 mois.

Les recommandations du CCNI relativement au vaccin contre la varicelle sont suivies tant par les autorités sanitaires pour la mise en œuvre des programmes publics de vaccination que par les vaccinateurs (médecins et infirmières qui vaccinent des patients). Les décisions concernant la mise en œuvre de programmes publics d'administration de deux doses dépendront du rapport coût-efficacité différentiel, de la faisabilité et d'autres facteurs considérés dans le cadre analytique d'Erickson et de De Wals pour les nouveaux programmes d'immunisation[81]. On reconnaît que les programmes provinciaux et territoriaux subventionnés par l'État constituent le meilleur moyen d'obtenir la plus forte couverture par 2 doses du vaccin.

On ne dispose pas pour le moment de données publiées sur l'interchangeabilité des deux vaccins monovalents existants contre la varicelle (Varivax^MC et Varilrix^MC) dans le cadre d'un calendrier de primovaccination à 2 doses. Des études portant sur les calendriers à 2 doses ont examiné le vaccin monovalent ou le vaccin RROV du même fabricant.

Recommandations (résumées aux tableaux 3A et 3B) :

- **Les enfants en santé de 12 mois à 12 ans devraient recevoir deux doses d'un vaccin à composant antivaricelleux (vaccin monovalent contre la varicelle ou RROV) pour la primovaccination.**
  Recommandation du CCNI de catégorie A.
  On pense que le calendrier à 2 doses réduira davantage l'incidence de la varicelle (tant de type sauvage que la varicelle des vaccinés), amplifiera l'immunité collective, réduira peut-être le nombre d'éclosions de la maladie tout en diminuant au minimum le nombre de cas chez les adolescents et les adultes (même si l'âge moyen de survenue de la varicelle dans une population fortement vaccinée augmentera probablement). Le tableau 3B énumère les divers choix possibles de vaccins pour la seconde dose contre la varicelle (vaccin monovalent ou RROV),

are listed in Table 3B, and depend on the vaccines and number of doses previously administered for primary immunization (univalent vaccine, MMR or MMRV). Children who had previously received a single dose of univalent varicella vaccine after the first birthday as part of provincial and territorial routine vaccination programs, should be immunized with a second varicella-containing vaccine dose. Until data on the interchangeability of different manufacturers' varicella-containing vaccines are available, NACI recommends that the same manufacturer's univalent varicella vaccine and/or MMRV be used to complete the two-dose schedule unless unavoidable implementation barriers are present (e.g. the same manufacturer's vaccine used for the first dose is not available).

Susceptible adolescents ≥ 13 years of age and adults should continue to receive two doses of varicella vaccine (univalent vaccine only, as MMRV is not authorized in this age group) a minimum of six weeks apart (this interval is consistent with the product monographs of all available varicella vaccines authorized for use in Canada). ***NACI recommendation – Grade A.***

- **The first varicella-containing vaccine dose should be administered at 12 to 15 months of age.** ***NACI recommendation – Grade A.***
- **With regard to scheduling of the second dose of varicella-containing vaccines:**
  - o If the first dose administered is the univalent vaccine, the second varicella dose may be administered ≥ three months later (in 12 month to 12 year-olds) in the form of univalent vaccine (based on available studies that used no less than a three-month interval between doses) **OR** MMRV may be used as the second dose, with a minimum interval of three months between the doses. The upper age limit authorized for the use of MMRV is 12 years of age, although most of the publications that studied MMRV use in children administered the vaccine at no later than 6 years of age.[8] ***NACI recommendation – Grade A.***
  - o If the first dose administered is the combination MMRV, the second MMRV dose may be administered at a preferred minimum interval of six weeks between the doses (as stipulated in the product monograph). Providers have the option of administering the second MMRV at 18 months or 4 to 6 years,[8] with consideration of the potential advantages and disadvantages discussed above. The univalent varicella vaccine may also be used as the second dose after first dose MMRV at a minimum of three months later. If univalent varicella vaccine and MMR are given (instead of MMRV), they can be administered during the same visit, but at separate anatomical sites. If not given at the same visit, univalent varicella vaccine and MMR must be given at least 4 weeks apart. ***NACI recommendation – Grade A.***

celle-ci dépendant des vaccins et du nombre de doses de la série primaire déjà reçus (vaccin monovalent, RRO ou RROV). Les enfants à qui on a déjà administré une dose unique du vaccin monovalent contre la varicelle après leur premier anniversaire dans le cadre de programmes provinciaux et territoriaux de vaccination systématique devraient recevoir une seconde dose d'un vaccin à composant antivaricelleux. Jusqu'à ce qu'on dispose de données sur l'interchangeabilité des vaccins à composant antivaricelleux de divers fabricants, le CCNI recommande d'utiliser le vaccin monovalent et/ou le RROV du même fabricant pour compléter le calendrier à deux doses à moins que surgisse une barrière inévitable relative à la mise en œuvre (c.-à-d. le fabricant du premier vaccin n'offre pas le vaccin).

Les adolescents réceptifs ≥ 13 ans et les adultes devraient continuer de recevoir deux doses du vaccin contre la varicelle (vaccin monovalent seulement, car le RROV n'est pas autorisé pour ce groupe d'âge) à un intervalle minimal de 6 semaines (cet intervalle est conforme aux monographies de produits de tous les vaccins contre la varicelle homologués au Canada). ***Recommandation du CCNI de catégorie A.***

- **La première dose du vaccin à composant antivaricelleux devrait être administrée à l'âge de 12 à 15 mois.** ***Recommandation du CCNI de catégorie A.***
- **Pour ce qui est du moment d'administration de la seconde dose des vaccins à composant antivaricelleux :**
  - o Si la première dose est donnée sous la forme du vaccin monovalent, la seconde dose peut être administrée 3 mois après ou plus tard (chez les 12 mois à 12 ans) sous la forme du vaccin monovalent (d'après les études publiées où un intervalle d'au moins 3 mois entre les doses a été utilisé) **OU** le RROV peut être employé comme seconde dose, l'intervalle minimal entre les doses étant de 3 mois. La limite d'âge autorisée pour le RROV est 12 ans, bien que dans la plupart des publications sur le RROV chez les enfants, le vaccin ait été administré au plus tard à l'âge de 6 ans[8]. ***Recommandation du CCNI de catégorie A.***
  - o Si la première dose donnée est le vaccin combiné RROV, la seconde dose de RROV peut être administrée après un intervalle minimal de 6 semaines (tel qu'indiqué dans la monographie du produit). Les vaccinateurs ont le choix d'administrer la seconde dose de RROV à l'âge de 18 mois ou entre 4 et 6 ans[8], les avantages et les inconvénients potentiels mentionnés ci-dessus devant être pris en compte. Après une première dose de RROV, le vaccin monovalent contre la varicelle peut également être utilisé comme seconde dose au moins 3 mois plus tard. Si le vaccin monovalent et le RRO sont administrés (au lieu du RROV), ils peuvent être injectés durant la même consultation, mais à des points anatomiques différents. S'ils ne sont pas administrés lors de la même consultation, il faut prévoir un intervalle d'au moins 4 semaines entre les deux. ***Recommandation du CCNI de catégorie A.***

- **Children who have developed laboratory-proven varicella infection are not expected to benefit from varicella vaccine, although there is no anticipated harm from receipt of vaccine in this instance.** There are no data to assist decision making. Thus, children who have received a single dose of varicella vaccine and develop laboratory-confirmed breakthrough infection do not require a second dose of a varicella-containing vaccine. ***NACI recommendation – Grade I.***

- **When indicated, children with selected immunodeficiency diseases fulfilling clinical prerequisites [e.g. asymptomatic or mildly symptomatic HIV infection and adequate CD4 cell counts, children in remission from acute lymphocytic leukemia (ALL)] are already recommended to receive two doses of univalent varicella vaccine with close monitoring.** MMRV vaccine is not currently recommended for these children, as there are no published efficacy and safety data in this population. Vaccine providers are directed to the most recent version of the Canadian Immunization Guide and NACI's recent update on the use of varicella vaccine in persons infected with HIV for further details.[3],[7],[82-83] ***NACI recommendation – Grade B.***

Surveillance, Research and Future Priorities

In order to assess the true impact of implementing a two-dose schedule for children in Canada, surveillance for varicella and zoster disease has to be improved. While mathematical modelling has allowed us to predict possible future outcomes, ongoing surveillance is needed to ascertain whether these projections are accurate. With the availability of zoster vaccine in Canada for adults ≥ 60 years of age, it will be important to determine if this could prevent or reduce the anticipated rise in zoster cases due to declining varicella cases in children. For varicella, an active reporting surveillance system similar to the two VASP sites in the U.S. would be ideal, but expensive. Determining two-dose vaccine coverage would also be important in defining varicella vaccine effectiveness over time. An anticipated paradox in surveillance is that while the number of cases of breakthrough disease will be reduced after implementation of a two-dose schedule, it may be more difficult to diagnose these cases (which would be milder and possibly present with an atypical rash).

- **On ne s'attend pas à ce que les enfants qui ont développé une infection varicelleuse confirmée en laboratoire tirent des avantages de la vaccination contre la varicelle, mais la réception du vaccin ne devrait pas leur faire de tort.** On dispose de peu de données pour faciliter la prise de décisions. Les enfants qui ont reçu une dose unique du vaccin contre la varicelle et développent une maladie des vaccinés confirmée en laboratoire n'ont pas besoin de recevoir une seconde dose d'un vaccin à composant antivaricelleux. ***Recommandation du CCNI de catégorie I.***

- **Lorsque c'est indiqué, les enfants souffrant de certains déficits immunitaires qui répondent à des conditions cliniques préalables [p. ex. infection asymptomatique ou légèrement symptomatique par le VIH et nombre de lymphocytes CD4 suffisant, enfants en rémission d'une leucémie lymphoblastique aiguë (LLA) devraient, comme c'est déjà recommandé, recevoir deux doses du vaccin monovalent contre la varicelle et faire l'objet d'une surveillance étroite.** Le vaccin RROV n'est pas actuellement recommandé chez ces enfants, car aucune donnée n'a été publiée sur l'efficacité et l'innocuité dans cette population. Les vaccinateurs sont invités à consulter la version la plus récente du *Guide canadien d'immunisation* et la mise à jour récente du CCNI sur l'utilisation du vaccin contre la varicelle chez les personnes infectées par le VIH pour obtenir plus de détails[3,7,82,83]. ***Recommandation du CCNI de catégorie B.***

Surveillance, recherche et priorités futures

Pour être en mesure d'évaluer l'impact réel de la mise en œuvre d'un calendrier à deux doses chez les enfants au Canada, il faut améliorer la surveillance de la varicelle et du zona. S'il est vrai que des modèles mathématiques nous ont permis de prédire les résultats futurs possibles, une surveillance continue est nécessaire pour vérifier si ces projections s'avèrent exactes. Comme il existe au Canada un vaccin contre le zona destiné aux adultes de 60 ans et plus, il sera important de déterminer si un tel vaccin peut prévenir ou réduire la hausse anticipée de cas de zona attribuable à la diminution de cas de varicelle chez les enfants. En ce qui concerne la varicelle, un système de surveillance active des rapports de cas similaire aux deux sites des VASP aux É.-U. serait la solution idéale, mais elle est coûteuse. Il importerait également de déterminer le taux de couverture par 2 doses du vaccin contre la varicelle afin de définir son efficacité avec le temps. Nous serons cependant confrontés au paradoxe suivant : alors que le nombre de cas de maladie des vaccinés diminuera après la mise en œuvre d'un calendrier à 2 doses, il pourra être plus difficile de diagnostiquer ces cas (qui seront plus légers et présenteront peut-être une éruption cutanée atypique).

Table 1. Initiation Dates for Universal, Publicly Funded Primary and Catch-up Varicella Immunization Programs for Children 12 months to 12 Years of Age in Canadian Provinces and Territories (as of December 2009)

Province or territory	Start m./yr.	Age at primary immunization for healthy children (1 dose)	Catch-up immunization of susceptible children (1 dose)
Prince Edward Island	April 2000	12 months	Nil
Alberta	March 2001	12 months	At preschool & in Grade 6 (completed)
Northwest Territories	Sept. 2001	12 months	Between 18 mos. & 4 years old
Nova Scotia	Sept. 2002	12 months	Between 1 & 6 years old
Nunavut	Sept. 2002	15 months	Nil
Ontario	Sept. 2004	15 months	At preschool (completed)
New Brunswick	Sept. 2004	12 months	Nil
Manitoba	Oct. 2004	12 months	At preschool & in Grade 4
Newfoundland & Labrador	Jan. 2005	12 months	At preschool
Saskatchewan	Jan. 2005	12 months	In Grade 6
British Columbia	Jan. 2005	12 months	At preschool & in Grade 6
Quebec	Jan. 2006	12 months	At preschool & in Grade 4
Yukon	Jan. 2007	12 months	Nil

Tableau 1. Dates de lancement de programmes universels subventionnés par l'État de primovaccination et de vaccination de rattrapage contre la varicelle chez les enfants de 12 mois à 12 ans dans les provinces et territoires au Canada (en date de décembre 2009)

Province ou territoire	Début m./année	Âge lors de la primovaccination des enfants en santé (1 dose)	Vaccination de rattrapage des enfants réceptifs (1 dose)
Île du Prince Édouard	Avr. 2000	À l'âge de 12 mois	Aucune
Alberta	Mars 2001	À l'âge de 12 mois	Avant l'entrée à l'école et en 6e année (terminée)
Territoires du Nord Ouest	Sept. 2001	À l'âge de 12 mois	Entre l'âge de 18 mois et 4 ans
Nouvelle Écosse	Sept. 2002	À l'âge de 12 mois	Entre l'âge de 1 an et de 6 ans
Nunavut	Sept. 2002	À l'âge de 15 mois	Aucune
Ontario	Sept. 2004	À l'âge de 15 mois	Avant l'entrée à l'école (terminée)
Nouveau Brunswick	Sept. 2004	À l'âge de 12 mois	Aucune
Manitoba	Oct. 2004	À l'âge de 12 mois	Avant l'entrée à l'école et en 4e année
Terre-Neuve-et-Labrador	Janv. 2005	À l'âge de 12 mois	Avant l'entrée à l'école
Saskatchewan	Janv. 2005	À l'âge de 12 mois	En 6e année
Colombie Britannique	Janv. 2005	À l'âge de 12 mois	Avant l'entrée à l'école et en 6e année
Québec	Janv. 2006	À l'âge de 12 mois	Avant l'entrée à l'école et en 4e année
Yukon	Janv. 2007	À l'âge de 12 mois	Aucune

Table 2. Potential or Proven Benefits and Limitations of 1-Dose and 2-Dose Primary Varicella Vaccination in Children (see relevant section in text for references)

Potential outcomes	One dose	Two doses
Reduce varicella disease incidence, as compared to the pre-vaccine era	Yes, by ~64% over an 80-year projection period *	Yes, by ~86% over an 80-year projection period *
Reduce hospitalization	Yes	Anticipate further reduction
Reduce mortality	Yes	Anticipate further reduction
Reduce zoster incidence (all ages), as compared to pre-vaccine era	Yes, by ~5% over an 80-year projection period *	Yes, by ~11% over 80-year projection period *
Reduce zoster in the vaccinees	Yes	Anticipate further reduction
Reduce risk of secondary invasive Group A Streptococcus infection	Yes (shown in the study by Patel et al.)	Anticipate further reduction

* Predicted in the model by Brisson et al., using base-case assumptions[71,72]

Table 2. Potential or Proven Benefits and Limitations of 1-Dose and 2-Dose Primary Varicella Vaccination in Children (see relevant section in text for references) — (continued)

Potential outcomes	One dose	Two doses
Breakthrough disease (severity)	Yes (in 7%–30%; the majority were mild cases)	Yes, further reduction (in ~2%; all cases were mild)
Breakthrough cases can transmit infection	Yes (especially if breakthrough disease is moderate–severe)	Unknown (due to anticipated small number of cases)
Reduce outbreaks	Yes, but outbreaks continue to occur in childcare centres and schools in the U.S.	Anticipate further reduction (still too early to ascertain)
Antibody levels	Lower seroconversion rates in post-licensure studies (after resetting the seroprotective titer to a higher level – see text)	Significant boosting after the second dose whether administered 3 months later (2 doses of univalent vaccine) or 6 weeks to 4 years later (with 2 doses of MMRV)
Waning immunity	Yes (based on outbreak studies)	Anticipate less waning immunity (but rate of decline is unknown) *
Shift of varicella disease to older ages	Shifted to mean of 22 years for wild type, and 41 years for breakthrough disease *	Shifted to mean of 32 years for wild type, and 48 years for breakthrough disease *
Cost-effectiveness	Cost-saving, for a single dose at 12 mos.*	Cost-effectiveness ratios per QALY gained of 2-dose versus 1-dose vaccination: $106,000 (2 doses in the second year of life), $41,000 (2 doses at 12 mos. & preschool) and $28,000 (2 doses at 12 mos. & Grade 4), respectively *.

* Predicted in the model by Brisson et al., using base-case assumptions[71,72]

Tableau 2. Avantages et limites potentiels ou démontrés de la série primaire à 1 et à 2 doses du vaccin contre la varicelle chez les enfants (voir la section pertinente dans le texte pour les références)

Résultats potentiels	Une dose	Deux doses
Réduire l'incidence de la varicelle, par rapport à ce qu'elle était avant l'arrivée du vaccin	Oui, par ~64 % sur une période de projection de 80 ans *	Oui, de ~86 % sur une période de projection de 80 ans *
Réduire les hospitalisations	Oui	Réduction additionnelle anticipée
Réduire la mortalité	Oui	Réduction additionnelle anticipée
Réduire l'incidence du zona (tous les âges), par rapport à ce qu'elle était avant l'arrivée du vaccin	Oui, de ~5 % sur une période de projection de 80 ans *	Oui, de ~11 % sur une période de projection de 80 ans *
Réduire l'incidence du zona chez les vaccinés	Oui	Réduction additionnelle anticipée
Réduire le risque d'infection invasive secondaire par le streptocoque du groupe A	Oui (illustré dans l'étude de Patel et coll.)	Réduction additionnelle anticipée
Maladie des vaccinés (gravité)	Oui (chez 7 à 30 %; la majorité des cas étaient légers)	Oui, réduction additionnelle (chez ~2 %; tous les cas étaient légers)
Cas de maladie des vaccinés qui peuvent transmettre l'infection	Oui (en particulier si la maladie des vaccinés est d'intensité modérée à grave)	Résultats inconnus (à cause du petit nombre prévu de cas)
Réduire les éclosions	Oui, mais des éclosions continuent de survenir dans les garderies et les écoles aux É. U.	Réduction additionnelle anticipée (encore trop tôt pour en être sûr)
Titres d'anticorps	Taux plus faibles de séroconversion dans les études post homologation (après avoir établi le titre séroprotecteur à un niveau plus élevé – voir le texte)	Renforcement significatif de l'immunité après la seconde dose qu'elle soit administrée 3 mois plus tard (2 doses du vaccin monovalent) ou 6 semaines à 4 ans plus tard (2 doses du RROV)
Déclin de l'immunité	Oui (d'après des études sur des éclosions)	Un déclin moins important de l'immunité est prévu (mais le rythme de déclin demeure inconnu) *
Survenue de la varicelle à un âge plus avancé	Âge moyen porté à 22 ans pour la maladie de type sauvage et à 41 ans pour la maladie des vaccinés *	Âge moyen porté à 32 ans pour la maladie de type sauvage et à 48 ans pour la maladie des vaccinés *
Coût-efficacité	Économie de coût, pour une seule dose à l'âge de 12 mois *	Rapports coût efficacité par QALY gagnée pour 2 doses par rapport à 1 dose : 106 000 $ (2 doses durant la deuxième année de vie), 41 000 $ (2 doses à l'âge de 12 mois et avant l'entrée à l'école) et 28 000 $ (2 doses à 12 mois et en 4e année), respectivement *.

* Prédits dans le modèle de Brisson et coll., à partir d'hypothèses basées sur des scénarios de référence[71,72]

Table 3A. Recommended Ages and Intervals for 2-Dose Primary Varicella Immunization, Based on Choice of Vaccine(s), with First Dose Given at 12–15 Months of Age

Vaccine for 1st dose	Vaccine for 2nd dose	Minimum recommended interval between the doses*
MMRV	MMRV	6 weeks apart
MMRV	Var.	3 months apart**
Var.	Var.	3 months apart
Var.	MMRV	3 months apart**

Var. = varicella vaccine, MMRV = measles-mumps-rubella-varicella. * With the option for programmatic scheduling of 2nd dose at either 18 months or 4 to 6 years of age. ** Based on expert opinion (no data).

Table 3B. Recommended Options for Catch-Up Varicella-Containing Vaccine, to 12 years

Prior immunization	Recommended options for catch-up (minimum intervals shown)
0 dose MMR & 0 dose Var.	2 doses MMRV (at least 6 weeks apart) **OR** 2 doses each of MMR and Var. (simultaneously, but at different sites, at least 3 months apart)
1 dose MMR & 1 dose Var.	1 dose MMRV (at least 6 weeks after the last MMR and 3 months after the last Var. vaccine) **OR** 1 dose each of MMR (at least 4 weeks after the prior MMR) and Var. (at least 3 months after the prior Var. dose). These MMR and Var. doses can be given simultaneously, but at separate sites. If not given simultaneously, the MMR and Var. doses must be separated by at least 4 weeks
1 dose MMR & 0 dose Var.	1 dose MMRV (at least 6 weeks after the prior MMR), followed by 1 dose Var. (at least 3 months after this MMRV dose). **OR** 1 dose Var (at least 4 weeks after last MMR dose), followed by 1 dose MMRV (at least 3 months after this Var dose)
2 doses MMR & 1 dose Var.	1 dose Var. (at least 4 weeks after the last MMR dose **AND** at least 3 months after the prior Var. dose)
2 doses MMR & 0 dose Var.	2 doses Var. (given at least 3 months apart, **AND** with the first Var. dose at least 4 weeks after the last MMR dose)
1 dose MMRV & 0 dose Var.	1 dose MMRV (at least 6 weeks after the prior MMRV) **OR** 1 dose each of MMR (at least 6 weeks after the prior MMRV) and Var. (at least 3 months after the prior MMRV dose). These MMR and Var. doses can be given simultaneously, but at separate sites. If not given simultaneously, the MMR and Var. doses must be separated by at least 4 weeks
1 dose MMR & 1 dose MMRV (or vice versa)	1 dose of Var. (at least 4 weeks after the prior MMR **AND** at least 3 months after the prior MMRV, whichever was last)

Var. = varicella vaccine, MMRV = measles-mumps-rubella-varicella

Tableau 3A. Âges et intervalles recommandés pour la primovaccination à l'aide de 2 doses du vaccin contre la varicelle, selon le vaccin choisi, la première dose étant administrée à l'âge de 12 à 15 mois

Vaccin pour la 1re dose	Vaccin pour la 2e dose	Intervalle minimal recommandé entre les doses*
RROV	RROV	Intervalle de 6 semaines
RROV	Var	Intervalle de 3 mois **
Var	Var	Intervalle de 3 mois
Var	RROV	Intervalle de 3 mois **

Var = contre la varicelle. * Avec la possibilité pour les programmes d'administrer la 2e dose soit à l'âge de 18 mois ou à l'âge de 4 à 6 ans. ** Selon l'opinion d'experts (aucune donnée).

Tableau 3B. Options recommandées pour l'administration de la 2e dose de rattrapage d'un vaccin à composant antivaricelleux à l'âge de 1 à 12 ans

Vaccination antérieure	Options recommandées pour le rattrapage (intervalle minimal indiqué)
0 dose de RRO et 0 dose de Var	2 doses de RROV, intervalle de 6 semaines, **OU** 2 doses de RRO et de Var (administrées simultanément mais à des points différents), à un intervalle de 3 mois
1 dose de RRO et 1 dose de Var	1 dose de RROV (au moins 6 semaines après le premier RRO et 3 mois après le dernier vaccin contre la varicelle) **OU** 1 dose de RRO (au moins 4 semaines suivant le premier RRO) et 1 dose de Var (au moins 3 mois suivant le premier Var). es vaccins peuvent être administrés simultanément mais à des points différents. S'ils ne sont pas administrés simultanément, un intervalle d'au moins 4 semaines entre les doses de RRO et de Var.
1 dose de RRO et 0 dose de Var	1 dose de RROV (au moins 6 semaines suivant le premier RRO) suivie de 1 dose de Var (au moins 3 mois suivant ce RRO) **OU** 1 dose de Var (au moins 4 semaines suivant dernier RRO) suivie d'une dose de RROV (au moins 3 mois suivant cette dose de Var)

Var. = varicella vaccine, MMRV = measles-mumps-rubella-varicella

Tableau 3B. Options recommandées pour l'administration de la 2e dose de rattrapage d'un vaccin à composant antivaricelleux à l'âge de 1 à 12 ans (suite)

Vaccination antérieure	Options recommandées pour le rattrapage (intervalle minimal indiqué)
2 doses de RRO et 1 dose de Var	1 dose de Var (au moins 4 semaines suivant le dernier RRO **ET** au moins 3 mois suivant le premier Var)
2 doses de RRO et 0 dose de Var	2 doses de Var (au moins 3 mois d'intervalle **ET** le premier Var au moins 4 semaines suivant le dernier RRO)
1 dose RRO et 0 dose de Var	1 dose RROV (au moins 6 semaines après le premier RRO) **ET** Var (au moins 3 mois suivant le premier RRO). Ces vaccins peuvent être administrés simultanément mais à des points différents. S'ils ne sont pas administrés simultanément, un intervalle d'au moins 4 semaines entre les doses de RRO et de Var.
1 dose RRO et 1 dose de Var (ou l'inverse)	1 dose de Var (au moins 4 semaines suivant le premier RRO **ET** au moins 3 mois suivant le premier RROV, selon celui reçu en dernier)

Var. = varicella vaccine, MMRV = measles-mumps-rubella-varicella

Table 4. Quality and Strength of Evidence[84-86]

Level of evidence based on research design	
I	Evidence obtained from at least one properly randomized, controlled trial.
II-1	Evidence obtained from well-designed, controlled trials without randomization.
II-2	Evidence obtained from well-designed cohort or case-control analytic studies, preferably from more than one centre or research group (including immunogenicity studies).
II-3	Evidence obtained from comparisons between times or places with or without the intervention. Dramatic results in uncontrolled experiments could also be included in this category.
III	Opinions of respected authorities, based on clinical experience, descriptive studies or reports of expert committees.
Quality (internal validity) rating	
Good	A study (including meta-analyses or systematic reviews) that meets all design-specific criteria* well.
Fair	A study (including meta-analyses or systematic reviews) that does not meet (or it is not clear that it meets) at least one design-specific criterion* but has no known "fatal flaw."
Poor	A study (including meta-analyses or systematic reviews) that has at least one design-specific* "fatal flaw," or an accumulation of lesser flaws to the extent that the results of the study are not deemed able to inform recommendations.
*General design specific criteria are outlined in Harris et al., 2001.[36]	
NACI recommendation for immunization: grades	
A	NACI concludes that there is **good** evidence to recommend immunization.
B	NACI concludes that there is **fair** evidence to recommend immunization.
C	NACI concludes that the existing evidence is **conflicting** and does not allow making a recommendation for or against immunization; however, other factors may influence decision.
D	NACI concludes that there is **fair** evidence to recommend against immunization.
E	NACI concludes that there is **good** evidence to recommend against immunization.
I	NACI concludes that there is **insufficient** evidence (in either quantity and/or quality) to make a recommendation; however, other factors may influence decision making.

Tableau 4. Qualité des données et fermeté des recommandations [84-86]

Niveaux de preuve fondés sur la méthodologie de la recherche	
I	Données obtenues dans le cadre d'au moins un essai comparatif convenablement randomisé.
II-1	Données obtenues dans le cadre d'essais comparatifs bien conçus, sans randomisation.
II-2	Données obtenues dans le cadre d'études analytiques de cohortes ou cas-témoins bien conçues, réalisées de préférence dans plus d'un centre ou par plus d'un groupe de recherche (y compris les études d'immunogénicité).
II-3	Données obtenues à partir de comparaisons entre des périodes ou des endroits, avec ou sans intervention. Les résultats spectaculaires d'expériences non comparatives pourraient figurer dans cette catégorie.
III	Opinions exprimées par des sommités dans le domaine et reposant sur l'expérience clinique, des études descriptives ou des rapports de comités d'experts.

Tableau 4. Qualité des données et fermeté des recommandations [34-36] (suite)

Cote de qualité (validité interne)	
Bonne	Étude (notamment les méta-analyses ou les études systématiques) répondant bien à tous les critères propres à la méthodologie*.
Assez bonne	Étude (notamment les méta-analyses ou les études systématiques) ne répondant pas (ou du moins pas clairement) à au moins un critère propre à la méthodologie*, mais n'ayant pas de lacune majeure connue.
Médiocre	Étude (notamment les méta-analyses ou les études systématiques) ayant au moins une lacune majeure propre à la méthodologie* ou une accumulation de lacunes moins importantes ne permettant pas de formuler des recommandations à partir des résultats obtenus.
* Les critères généraux propres à la méthodologie sont décrits dans l'article de Harris et coll., 2001[36].	
Recommandations du CCNI concernant l'immunisation – Catégories	
A	Les données probantes sont **suffisantes** pour recommander l'immunisation.
B	Les données probantes sont **acceptables** pour recommander l'immunisation.
C	Les données probantes sont **contradictoires** et ne permettent pas de faire une recommandation pour ou contre l'immunisation; cependant, d'autres facteurs peuvent influencer la prise de décision.
D	Les données probantes sont **acceptables** pour déconseiller l'immunisation.
E	Les données probantes sont **suffisantes** pour déconseiller l'immunisation.
I	Les données probantes sont **insuffisantes** (en quantité ou en qualité) pour formuler une recommandation; cependant, d'autres facteurs peuvent influencer la prise de décision.

References

(1) National Advisory Committee on Immunization. Statement on recommended use of varicella virus vaccine. Can Commun Dis Rep. 1999;25(ACS-1):1–16.

(2) NACI. NACI update to statement on varicella vaccine. Can Commun Dis Rep. 2002; 28(ACS-3):1–7.

(3) NACI. Update on varicella. Can Commun Dis Rep. 2004;30:1–26.

(4) NACI. Canadian Immunization Guide 2006. 7th Edition ed. Public Health Agency of Canada; 2006.

(5) Campbell A. Literature review on varicella. Public Health Agency of Canada; 2010. Available from: http://www.phac-aspc.gc.ca/naci-ccni/#lr.

(6) Tam T, Hammond G. Final report of outcomes from the national consensus conference for vaccine-preventable diseases in Canada. Quebec City. 2005 Jun. Can Commun Dis Rep. 2008;34(S2):1–55.

(7) NACI. Varicella chapter. Canadian Immunization Guide 2006. Seventh ed. PHAC. 2006; p. 327–42.

(8) NACI. An Advisory Committee Statement (ACS). Statement on measles-mumps-rubella-varicella vaccine (MMRV, Priorix-Tetra™, GlaxoSmithKline Inc). Can Commun Dis Rep. In press 2010.

(9) Law B, MacDonald N, Halperin S et al. The Immunization Monitoring Program Active (IMPACT) prospective five-year study of Canadian children hospitalized for chickenpox or an associated complication. Pediatr Infect Dis J. 2000;19(11):1053–9.

(10) Law B, Fitzsimon C, Ford-Jones L et al. Cost of chickenpox in Canada: part II. Cost of complicated cases and total economic impact. The Immunization Monitoring Program-Active (IMPACT). Pediatrics. 1999;104(1):7–14.

(11) Tan B, Bettinger J, Scheifele D et al. The effect of provincially-funded varicella immunization programs on varicella-related hospitalizations in IMPACT centres, 1999–2007 (Abstract 121). Canadian Paediatric Society Annual Meeting. Ottawa. 2009 Jun 23.

(12) Brisson M, Edmunds WJ, Law B et al. Epidemiology of varicella zoster virus infection in Canada and the United Kingdom. Epidemiol Infect. 2001;127(2): 305–14.

(13) Ratnam S. Varicella susceptibility in a Canadian population. Can J Infect Dis. 2000; 11(5):249–53.

(14) Russell ML, Svenson LW, Yiannakoulias N et al. The changing epidemiology of chickenpox in Alberta. Vaccine. 2005;23(46–47):5398–403.

Références

(1) Comité consultatif national de l'immunisation. Déclaration sur l'usage recommandé du vaccin antivaricelleux. RMTC 1999 Mai 1. 25 (DCC-1).

(2) Comité consultatif national de l'immunisation. Mise à jour de la déclaration du CCNI sur le vaccin antivaricelleux. RMTC 2002 Feb 15. 28 (DCC-3).

(3) Comité consultatif national de l'immunisation. Mise à jour sur la varicelle. RMTC 2004 Fev 1. 30.

(4) Comité consultatif national de l'immunisation . Guide canadien d'immunisation. 2006. 7e Édition. Agence de la santé publique du Canada; 2006.

(5) Campbell A. Revue de la littérature sur la vaccination contre la varicelle. Agence de la santé publique du Canada 2010. Disponible au URL: http://www.phac-aspc.gc.ca/naci-ccni/index-fra.php.

(6) Tam T, Hammond G. Rapport final sur les résultats de la Conférence nationale de concertation sur les maladies évitables par la vaccination au Canada RMTC Volume 34S2, mars 2008.

(7) Comité consultatif national de l'immunisation. Guide canadien d'immunisation. 2006. 7e Édition. Agence de la santé publique du Canada; Chapitre sur la varicelle. p. 367-384.

(8) Comité consultatif national de l'immunisation. *Une déclaration d'un comité consultatif (DCC)*. Déclaration sur le vaccin contre la rougeole, la rubéole, les oreillons et la varicelle (RROV, Priorix-Tetra™, GlaxoSmithKline Inc). RMTC. Sous presse 2010.

(9) Law B, MacDonald N, Halperin S, et coll. The Immunization Monitoring Program Active (IMPACT) prospective five year study of Canadian children hospitalized for chickenpox or an associated complication. Pediatr Infect Dis J. 2000 Nov. 19(11):1053-9.

(10) Law B, Fitzsimon C, Ford-Jones L, et coll. Cost of chickenpox in Canada: part II. Cost of complicated cases and total economic impact. The Immunization Monitoring Program-Active (IMPACT). Pediatrics. 1999 Jul. 104(1 Pt 1):7-14.

(11) Tan B, Bettinger J, Scheifele D, et coll. The effect of provincially-funded varicella immunization programs on varicella-related hospitalizations in IMPACT centers, 1999-2007 (Abstract 121). Canadian Paediatric Society Annual Meeting. Ottawa. 2009 Jun 23.

(12) Brisson M, Edmunds WJ, Law B, et coll. Epidemiology of varicella zoster virus infection in Canada and the United Kingdom. Epidemiol Infect. 2001 Oct. 127(2):305-14.

(13) Ratnam S. Varicella susceptibility in a Canadian population. Can J Infect Dis. 2000 Sep. 11(5):249-53.

(14) Russell ML, Svenson LW, Yiannakoulias N, et coll. The changing epidemiology of chickenpox in Alberta. Vaccine. 2005 Nov 16. 23(46-47):5398-403.

(15) Kwong JC, Tanuseputro P, Zagorski B et al. Impact of varicella vaccination on health care outcomes in Ontario, Canada: Effect of a publicly funded program? Vaccine. 2008;26(47):6006–12.

(16) PHAC. Canadian national report on immunization, 2006. Can Commun Dis Rep.2006; 32S3 Supplement:1–44.

(17) Marin M, Guris D, Chaves SS et al. Prevention of varicella: recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP). MMWR Recomm Rep. 2007;56(RR-4):1–40.

(18) Centers for Disease Control and Prevention (CDC). National Immunization Program. Immunization coverage in the U.S. Centres for Disease Control and Prevention. 2007. Available from: http://www.cdc.gov/vaccines/stats-surv/nis/data/tables_0607.htm.

(19) CDC. Public health response to varicella outbreaks, United States, 2003–2004. MMWR Morb Mortal Wkly Rep. 2006;55(36):993–5.

(20) ACIP. Prevention of varicella, updated recommendations. MMWR Recomm Rep. 1999;48(RR-6):1–5.

(21) Parker AA, Reynolds MA, Leung J et al. Challenges to implementing second-dose varicella vaccination during an outbreak in the absence of a routine 2-dose vaccination requirement, Maine, 2006. J Infect Dis. 2008; 19(Suppl 2):S101–7.

(22) Seward JF, Watson BM, Peterson CL et al. Varicella disease after introduction of varicella vaccine in the United States, 1995–2000. JAMA. 2002;287(5):606–11.

(23) Guris D, Jumaan AO, Mascola L et al. Changing varicella epidemiology in active surveillance sites, United States, 1995–2005. J Infect Dis. 2008;197 (Suppl 2): S71–5.

(24) Davis MM, Patel MS, Gebremariam A. Decline in varicella-related hospitalizations and expenditures for children and adults after introduction of varicella vaccine in the United States. Pediatrics. 2004; 114(3):786–92.

(25) Zhou F, Harpaz R, Jumaan AO et al. Impact of varicella vaccination on health care utilization. JAMA. 2005; 294(7):797–802.

(26) Nguyen HQ, Jumaan AO, Seward JF. Decline in mortality due to varicella after implementation of varicella vaccination in the United States. N Engl J Med. 2005; 352(5):450–8.

(27) Hardy I, Gershon AA, Steinberg SP et al. The incidence of zoster after immunization with live attenuated varicella vaccine. A study in children with leukemia. Varicella Vaccine Collaborative Study Group. N Engl J Med. 1991;325(22):1545–50.

(28) Scheifele DW, Halperin SA, Diaz-Mitoma F. Three-year follow-up of protection rates in children given varicella vaccine. Can J Infect Dis. 2002;13(6):382–6.

(15) Kwong JC, Tanuseputro P, Zagorski B, et coll. Impact of varicella vaccination on health care outcomes in Ontario, Canada: Effect of a publicly funded program? Vaccine. 2008 Nov 5. 26(47): 6006-12.

(16) Agence de la santé publique du Canada. Rapport national sur l'immunisation au Canada, 2006 RMTC Volume 32S3, Novembre 2006.

(17) Marin M, Guris D, Chaves SS, et coll. Prevention of varicella: recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP). MMWR Recomm Rep. 2007 Jun 22. 56 (RR-4):1-40.

(18) Centres for Disease Control & Prevention. National Immunization Program. Immunization coverage in the U.S. Centres for Disease Control & Prevention 2007 JuneAvailable from: URL: http://www.cdc.gov/vaccines/stats-surv/nis/data/tables_0607.htm.

(19) Centres for Disease Control & Prevention. Public health response to varicella outbreaks - United States, 2003-2004. MMWR Morb Mortal Wkly Rep. 2006 Sep 15. 55(36):993-5.

(20) Advisory Committee on Immunization Practices. Prevention of varicella, updated recommendations. MMWR Recomm Rep. 1999 May 28. 48(RR-6):1-5.

(21) Parker AA, Reynolds MA, Leung J, et coll. Challenges to implementing second-dose varicella vaccination during an outbreak in the absence of a routine 2-dose vaccination requirement-Maine, 2006. J Infect Dis. 2008 Mar 1. 197 Suppl2:S101-S107.

(22) Seward JF, Watson BM, Peterson CL, et coll. Varicella disease after introduction of varicella vaccine in the United States, 1995-2000. JAMA. 2002 Feb 6. 287(5):606-11.

(23) Guris D, Jumaan AO, Mascola L, et coll. Changing varicella epidemiology in active surveillance sites--United States, 1995-2005. J Infect Dis. 2008 Mar 1. 197 Suppl 2:S71-S75.

(24) Davis MM, Patel MS, Gebremariam A. Decline in varicella-related hospitalizations and expenditures for children and adults after introduction of varicella vaccine in the United States. Pediatrics. 2004 Sep. 114(3):786-92.

(25) Zhou F, Harpaz R, Jumaan AO, et coll. Impact of varicella vaccination on health care utilization. JAMA. 2005 Aug 17. 294(7):797-802.

(26) Nguyen HQ, Jumaan AO, Seward JF. Decline in mortality due to varicella after implementation of varicella vaccination in the United States. N Engl J Med. 2005 Feb 3. 352(5):450-8.

(27) Hardy I, Gershon AA, Steinberg SP, et coll. The incidence of zoster after immunization with live attenuated varicella vaccine. A study in children with leukemia. Varicella Vaccine Collaborative Study Group. N Engl J Med. 1991 Nov 28. 325(22): 1545-50.

(28) Scheifele DW, Halperin SA, Diaz-Mitoma F. Three-year follow-up of protection rates in children given varicella vaccine. Can J Infect Dis. 2002 Nov. 13(6):382-6.

(29) Sharrar RG, LaRussa P, Galea SA et al. The post-marketing safety profile of varicella vaccine. Vaccine. 2000;19(7–8):916–23.

(30) Black S, Shinefield H, Ray P et al. Postmarketing evaluation of the safety and effectiveness of varicella vaccine. Pediatr Infect Dis J. 1999;18(12):1041–6.

(31) Patel RA, Binns HJ, Shulman ST. Reduction in pediatric hospitalizations for varicella-related invasive group A streptococcal infections in the varicella vaccine era. J Pediatr. 2004;144(1):68–74.

(32) Chaves SS, Gargiullo P, Zhang JX et al. Loss of vaccine-induced immunity to varicella over time. N Engl J Med. 2007;356(11):1121–9.

(33) Marin M, Watson TL, Chaves SS et al. Varicella among adults: data from an active surveillance project, 1995–2005. J Infect Dis. 2008;197 Suppl 2:S94–S100.

(34) Civen R, Lopez AS, Zhang J et al. Varicella outbreak epidemiology in an active surveillance site, 1995–2005. J Infect Dis. 2008;197(Suppl 2):S114–19.

(35) Tugwell BD, Lee LE, Gillette H et al. Chickenpox outbreak in a highly vaccinated school population. Pediatrics. 2004;113(3, Pt 1):455–9.

(36) Dworkin MS, Jennings CE, Roth-Thomas J et al. An outbreak of varicella among children attending preschool and elementary school in Illinois. Clin Infect Dis. 2002; 35(1):102–4.

(37) Outbreak of varicella among vaccinated children, Michigan, 2003. MMWR Morb Mortal Wkly Rep. 2004;53(18):389–92.

(38) Galil K, Lee B, Strine T et al. Outbreak of varicella at a day-care center despite vaccination. N Engl J Med. 2002;347(24):1909–15.

(39) Lee BR, Feaver SL, Miller CA et al. An elementary school outbreak of varicella attributed to vaccine failure: policy implications. J Infect Dis. 2004;190(3):477–83.

(40) Giusti RJ. An outbreak of varicella despite vaccination. N Engl J Med. 2003;348(14):1405–7.

(41) Haddad MB, Hill MB, Pavia AT et al. Vaccine effectiveness during a varicella outbreak among schoolchildren: Utah, 2002–2003. Pediatrics. 2005;115(6):1488–93.

(42) Miron D, Lavi I, Kitov R et al. Vaccine effectiveness and severity of varicella among previously vaccinated children during outbreaks in day-care centers with low vaccination coverage. Pediatr Infect Dis J. 2005; 24(3):233–6.

(43) Heath K, Watson B. Chickenpox outbreak in a highly vaccinated school population. Pediatrics. 2004; 114(4):1130–1.

(44) Marin M, Nguyen HQ, Keen J et al. Importance of catch-up vaccination: experience from a varicella outbreak, Maine, 2002–2003. Pediatrics. 2005; 115(4):900–5.

(29) Sharrar RG, LaRussa P, Galea SA, et coll. The postmarketing safety profile of varicella vaccine. Vaccine. 2000 Nov 22. 19(7-8):916-23.

(30) Black S, Shinefield H, Ray P, et coll. Postmarketing evaluation of the safety and effectiveness of varicella vaccine. Pediatr Infect Dis J. 1999 Dec. 18(12):1041-6.

(31) Patel RA, Binns HJ, Shulman ST. Reduction in pediatric hospitalizations for varicella-related invasive group A streptococcal infections in the varicella vaccine era. J Pediatr. 2004 Jan. 144(1):68-74.

(32) Chaves SS, Gargiullo P, Zhang JX, et coll. Loss of vaccine-induced immunity to varicella over time. N Engl J Med. 2007 Mar 15. 356(11):1121-9.

(33) Marin M, Watson TL, Chaves SS, et coll. Varicella among adults: data from an active surveillance project, 1995-2005. J Infect Dis. 2008 Mar 1. 197 Suppl 2:S94-S100.

(34) Civen R, Lopez AS, Zhang J, et coll. Varicella outbreak epidemiology in an active surveillance site, 1995-2005. J Infect Dis. 2008 Mar 1. 197 Suppl 2:S114-S119.

(35) Tugwell BD, Lee LE, Gillette H, et coll. Chickenpox outbreak in a highly vaccinated school population. Pediatrics. 2004 Mar. 113(3 Pt 1):455-9.

(36) Dworkin MS, Jennings CE, Roth-Thomas J, et coll. An Outbreak of Varicella among children attending preschool and elementary school in Illinois. Clin Infect Dis. 2002 Jul 1. 35(1):102-4.

(37) Outbreak of varicella among vaccinated children--Michigan, 2003. MMWR Morb Mortal Wkly Rep. 2004 May 14. 53(18): 389-92.

(38) Galil K, Lee B, Strine T, et coll. Outbreak of varicella at a day-care center despite vaccination. N Engl J Med. 2002 Dec 12. 347(24):1909-15.

(39) Lee BR, Feaver SL, Miller CA, et coll. An elementary school outbreak of varicella attributed to vaccine failure: policy implications. J Infect Dis. 2004 Aug 1. 190(3):477-83.

(40) Giusti RJ. An outbreak of varicella despite vaccination. N Engl J Med. 2003 Apr 3. 348(14):1405-7.

(41) Haddad MB, Hill MB, Pavia AT, et coll. Vaccine effectiveness during a varicella outbreak among schoolchildren: Utah, 2002-2003. Pediatrics. 2005 Jun. 115(6):1488-93.

(42) Miron D, Lavi I, Kitov R, et coll. Vaccine effectiveness and severity of varicella among previously vaccinated children during outbreaks in day-care centers with low vaccination coverage. Pediatr Infect Dis J. 2005 Mar. 24(3):233-6.

(43) Heath K, Watson B. Chickenpox outbreak in a highly vaccinated school population. Pediatrics. 2004 Oct. 114(4):1130-1.

(44) Marin M, Nguyen HQ, Keen J, et coll. Importance of catch-up vaccination: experience from a varicella outbreak, Maine, 2002-2003. Pediatrics. 2005 Apr. 115(4):900-5.

(45) Bayer O, Heininger U, Heiligensetzer C et al. Metaanalysis of vaccine effectiveness in varicella outbreaks. Vaccine. 2007;25(37–38):6655–60.

(46) Chaves SS, Zhang J, Civen R et al. Varicella disease among vaccinated persons: clinical and epidemiological characteristics, 1997–2005. J Infect Dis. 2008;197 (Suppl 2):S127–31.

(47) Seward JF, Zhang JX, Maupin TJ et al. Contagiousness of varicella in vaccinated cases: a household contact study. JAMA. 2004;292(6):704–8.

(48) Weinmann S, Chun C, Mullooly JP et al. Laboratory diagnosis and characteristics of breakthrough varicella in children. J Infect Dis. 2008;197(Suppl 2):S132–8.

(49) Adler AL, Casper C, Boeckh M et al. An outbreak of varicella with likely breakthrough disease in a population of pediatric cancer patients. Infect Control Hosp Epidemiol. 2008;29(9):866–70.

(50) Michalik DE, Steinberg SP, LaRussa PS et al. Primary vaccine failure after 1 dose of varicella vaccine in healthy children. J Infect Dis. 2008;197(7):944–9.

(51) Clements DA, Armstrong CB, Ursano AM et al. Over five-year follow-up of Oka/Merck varicella vaccine recipients in 465 infants and adolescents. Pediatr Infect Dis J. 1995;14(10):874–9.

(52) White CJ, Kuter BJ, Hildebrand CS et al. Varicella vaccine (VARIVAX) in healthy children and adolescents: results from clinical trials, 1987 to 1989. Pediatrics. 1991;87(5):604–10.

(53) Kuter B, Matthews H, Shinefield H et al. Ten-year follow-up of healthy children who received one or two injections of varicella vaccine. Pediatr Infect Dis J. 2004;23(2):132–7.

(54) Li S, Chan IS, Matthews H et al. Inverse relationship between six-week postvaccination varicella antibody response to vaccine and likelihood of long-term breakthrough infection. Pediatr Infect Dis J. 2002; 21(4):337–42.

(55) Marin M, Meissner HC, Seward JF. Varicella prevention in the United States: A review of successes and challenges. Pediatrics. 2008;122(3):e744–51.

(56) Gershon AA, Steinberg SP, LaRussa P et al. Immunization of healthy adults with live attenuated varicella vaccine. J Infect Dis. 1988;158(1):132–7.

(57) Verstraeten T, Jumaan AO, Mullooly JP et al. A retrospective cohort study of the association of varicella vaccine failure with asthma, steroid use, age at vaccination and measles-mumps-rubella vaccination. Pediatrics. 2003;112(2):e98–103.

(58) Galil K, Fair E, Mountcastle N et al. Younger age at vaccination may increase risk of varicella vaccine failure. J Infect Dis. 2002;186(1):102–5.

(59) Renas R, Bies S, Bird C et al. Outbreak of varicella among vaccinated children, Michigan, 2003. MMWR. 2004. 53(18):389–92.

(45) Bayer O, Heininger U, Heiligensetzer C, et coll. Metaanalysis of vaccine effectiveness in varicella outbreaks. Vaccine. 2007 Sep 17. 25(37-38):6655-60.

(46) Chaves SS, Zhang J, Civen R, et coll. Varicella disease among vaccinated persons: clinical and epidemiological characteristics, 1997-2005. J Infect Dis. 2008 Mar 1. 197 Suppl 2:S127-S131.

(47) Seward JF, Zhang JX, Maupin TJ, et coll. Contagiousness of varicella in vaccinated cases: a household contact study. JAMA. 2004 Aug 11. 292(6):704-8.

(48) Weinmann S, Chun C, Mullooly JP, et coll. Laboratory diagnosis and characteristics of breakthrough varicella in children. J Infect Dis. 2008 Mar 1. 197 Suppl 2:S132-S138.

(49) Adler AL, Casper C, Boeckh M, et coll. An outbreak of varicella with likely breakthrough disease in a population of pediatric cancer patients. Infect Control Hosp Epidemiol. 2008 Sep. 29(9):866-70.

(50) Michalik DE, Steinberg SP, LaRussa PS, et coll. Primary vaccine failure after 1 dose of varicella vaccine in healthy children. J Infect Dis. 2008 Apr 1. 197(7):944-9.

(51) Clements DA, Armstrong CB, Ursano AM, et coll. Over five-year follow-up of Oka/Merck varicella vaccine recipients in 465 infants and adolescents. Pediatr Infect Dis J. 1995 Oct. 14(10):874-9.

(52) White CJ, Kuter BJ, Hildebrand CS, et coll. Varicella vaccine (VARIVAX) in healthy children and adolescents: results from clinical trials, 1987 to 1989. Pediatrics. 1991 May. 87(5): 604-10.

(53) Kuter B, Matthews H, Shinefield H, et coll. Ten year follow-up of healthy children who received one or two injections of varicella vaccine. Pediatr Infect Dis J. 2004 Feb. 23(2):132-7.

(54) Li S, Chan IS, Matthews H, et coll. Inverse relationship between six week postvaccination varicella antibody response to vaccine and likelihood of long term breakthrough infection. Pediatr Infect Dis J. 2002 Apr. 21(4):337-42.

(55) Marin M, Meissner HC, Seward JF. Varicella prevention in the United States: A review of successes and challenges. Pediatrics. 2008 Sep. 122(3):e744-e751.

(56) Gershon AA, Steinberg SP, LaRussa P, et coll. Immunization of healthy adults with live attenuated varicella vaccine. J Infect Dis. 1988 Jul. 158(1):132-7.

(57) Verstraeten T, Jumaan AO, Mullooly JP, et coll. A retrospective cohort study of the association of varicella vaccine failure with asthma, steroid use, age at vaccination, and measles-mumps-rubella vaccination. Pediatrics. 2003 Aug. 112(2):e98-103.

(58) Galil K, Fair E, Mountcastle N, et coll. Younger age at vaccination may increase risk of varicella vaccine failure. J Infect Dis. 2002 Jul 1. 186(1):102-5.

(59) Renas R, Bies S, Bird C, et coll. Outbreak of Varicella Among Vaccinated Children - Michigan, 2003. MMWR 53[18], 389-392. 5/14/04.

(60) Silber JL, Chan IS, Wang WW et al. Immunogenicity of Oka/Merck varicella vaccine in children vaccinated at 12–14 months of age versus 15–23 months of age. Pediatr Infect Dis J. 2007: 26(7):572–6.

(61) Black S, Ray P, Shinefield H et al. Lack of association between age at varicella vaccination and risk of breakthrough varicella, within the Northern California Kaiser Permanente Medical Care Program. J Infect Dis. 2008; 197(Suppl 2):S139–42.

(62) Krause PR, Klinman DM. Efficacy, immunogenicity, safety and use of live attenuated chickenpox vaccine. J Pediatr. 1995;127(4):518–25.

(63) Vazquez M, LaRussa PS, Gershon AA et al. Effectiveness over time of varicella vaccine. JAMA. 2004;291(7):851–5.

(64) Shinefield HR, Black S, Kuter BJ. Varicella immunogenicity with 1- and 2-dose regimens of measles-mumps-rubella-varicella vaccine. J Infect Dis. 2008;197 (Suppl 2):S152–5.

(65) Watson B. Humoral and cell-mediated immune responses in children and adults after 1 and 2 doses of varicella vaccine. J Infect Dis. 2008;197(Suppl 2):S143–6.

(66) Gould PL, Leung J, Scott C et al. An outbreak of varicella in elementary school children with two-dose varicella vaccine recipients, Arkansas, 2006. Pediatr Infect Dis J. 2009;28(8):678–81.

(67) Brisson M, Edmunds WJ, Gay NJ et al. Modelling the impact of immunization on the epidemiology of varicella zoster virus. Epidemiol Infect. 2000;125(3):651–69.

(68) Brisson M, Gay NJ, Edmunds WJ et al. Exposure to varicella boosts immunity to herpes-zoster: implications for mass vaccination against chickenpox. Vaccine. 2002;20(19–20):2500–7.

(69) Gidding HF, Brisson M, MacIntyre CR et al. Modelling the impact of vaccination on the epidemiology of varicella zoster virus in Australia. Aust N Z J Public Health. 2005;29(6):544–51.

(70) Brisson M, Edmunds WJ, Gay NJ et al. Analysis of varicella vaccine breakthrough rates: implications for the effectiveness of immunisation programmes. Vaccine. 2000;18(25):2775–8.

(71) Brisson M, Melkonyan G, De Serres G et al. Modeling the impact of one- and two-dose varicella vaccination on the epidemiology of varicella and zoster. Vaccine. In press. 2010.

(72) Brisson M, Melkonyan G, Drolet M et al. Cost-effectiveness of one- and two-dose varicella vaccination: including dynamic population effects on varicella and zoster. (Submitted) 2010.

(73) Brisson M. 2009. Personal communication.

(74) WHO Commission on Macroeconomics and Health. Macroeconomics and Health: Investing in Health for Economic Development. 2009.

(60) Silber JL, Chan IS, Wang WW, et coll. Immunogenicity of Oka/Merck varicella vaccine in children vaccinated at 12-14 months of age versus 15-23 months of age. Pediatr Infect Dis J. 2007 Jul. 26(7):572-6.

(61) Black S, Ray P, Shinefield H, et coll. Lack of association between age at varicella vaccination and risk of breakthrough varicella, within the Northern California Kaiser Permanente Medical Care Program. J Infect Dis. 2008 Mar 1. 197 Suppl 2:S139-S142.

(62) Krause PR, Klinman DM. Efficacy, immunogenicity, safety, and use of live attenuated chickenpox vaccine. J Pediatr. 1995 Oct. 127(4):518-25.

(63) Vazquez M, LaRussa PS, Gershon AA, et coll. Effectiveness over time of varicella vaccine. JAMA. 2004 Feb 18. 291(7):851-5.

(64) Shinefield HR, Black S, Kuter BJ. Varicella immunogenicity with 1- and 2-dose regimens of measles-mumps-rubella-varicella vaccine. J Infect Dis. 2008 Mar 1. 197 Suppl 2:S152-S155.

(65) Watson B. Humoral and cell-mediated immune responses in children and adults after 1 and 2 doses of varicella vaccine. J Infect Dis. 2008 Mar 1. 197 Suppl 2:S143-S146.

(66) Gould PL, Leung J, Scott C, et coll. An outbreak of varicella in elementary school children with two-dose varicella vaccine recipients--Arkansas, 2006. Pediatr Infect Dis J. 2009 Aug. 28(8):678-81.

(67) Brisson M, Edmunds WJ, Gay NJ, et coll. Modelling the impact of immunization on the epidemiology of varicella zoster virus. Epidemiol Infect. 2000 Dec. 125(3):651-69.

(68) Brisson M, Gay NJ, Edmunds WJ, et coll. Exposure to varicella boosts immunity to herpes-zoster: implications for mass vaccination against chickenpox. Vaccine. 2002 Jun 7. 20(19-20):2500-7.

(69) Gidding HF, Brisson M, MacIntyre CR, et coll. Modelling the impact of vaccination on the epidemiology of varicella zoster virus in Australia. Aust N Z J Public Health. 2005 Dec. 29(6): 544-51.

(70) Brisson M, Edmunds WJ, Gay NJ, et coll. Analysis of varicella vaccine breakthrough rates: implications for the effectiveness of immunisation programmes. Vaccine. 2000 Jun 15. 18(25): 2775-8.

(71) Brisson M, Melkonyan G, De Serres G, Drolet M, Thibeault R, De Wals P. Modeling the impact of one- and two-dose varicella vaccination on the epidemiology of varicella and zoster. Vaccine. In press 2010.

(72) Brisson M, Melkonyan G, Drolet M, De Serres G, De Wals P. Cost-effectiveness of one- and two-dose varicella vaccination: including dynamic population effects on varicella and zoster (submitted). 2010.

(73) Brisson M. 2009. Personal Communication.

(74) WHO commission on macroeconomics and health. Macroeconomics and Health: Investing in Health for Economic Development. 2009 Dec.

(75) Laupacis A, Feeny D, Detsky AS et al. How attractive does a new technology have to be to warrant adoption and utilization? Tentative guidelines for using clinical and economic evaluations. CMAJ. 1992;146(4):473–81.

(76) Gao Z, Gidding HF, Wood JG et al. Modelling the impact of one-dose vs. two-dose vaccination regimens on the epidemiology of varicella zoster virus in Australia. Epidemiol Infect. 2009 Sep 28:1–12.

(77) Karhunen M, Leino T, Salo H et al. Modelling the impact of varicella vaccination on varicella and zoster. Epidemiol Infect. 2009 Oct 2:1–13.

(78) Reynolds MA, Chaves SS, Harpaz R et al. The impact of the varicella vaccination program on herpes zoster epidemiology in the United States: a review. J Infect Dis. 2008;197(Suppl 2):S224–7.

(79) Jumaan AO, Yu O, Jackson LA et al. Incidence of herpes zoster, before and after varicella-vaccination-associated decreases in the incidence of varicella, 1992–2002. J Infect Dis. 2005;191(12):2002–7.

(80) Yih WK, Brooks DR, Lett SM et al. The incidence of varicella and herpes zoster in Massachusetts as measured by the Behavioral Risk Factor Surveillance System (BRFSS) during a period of increasing varicella vaccine coverage, 1998–2003. BMC Public Health. 2005;5:68.

(81) Erickson LJ, De Wals P, Farand L. An analytical framework for immunization programs in Canada. Vaccine. 2005;23(19):2470–6.

(82) NACI. Varizig as the varicella zoster immune globulin for the prevention of varicella in at-risk patients. Can Commun Dis Rep. 2006;32(ACS-8):1–7.

(83) NACI. Updated recommendations for the use of varicella and MMR vaccines in HIV-infected individuals. Can Commun Dis Rep. 2010.

(84) Canadian Task Force on the Periodic Health Examination. The Canadian guide to clinical preventive health care. Ottawa: Minister of Supply and Services Canada. 1994. Report No.: Report and Cat. No. H21-117/1994E.

(85) New grades for recommendations from the Canadian Task Force on Preventive Health Care. CMAJ. 2003; 169(3):207–8.

(86) Harris RP, Helfand M, Woolf SH et al. Current methods of the U.S. Preventive Services Task Force: a review of the process. Am J Prev Med. 2001;20(3 Suppl):21–35.

(75) Laupacis A, Feeny D, Detsky AS, et coll. How attractive does a new technology have to be to warrant adoption and utilization? Tentative guidelines for using clinical and economic evaluations. CMAJ. 1992 Feb 15. 146(4):473-81.

(76) Gao Z, Gidding HF, Wood JG, et coll. Modelling the impact of one-dose vs. two-dose vaccination regimens on the epidemiology of varicella zoster virus in Australia. Epidemiol Infect. 2009 Sep 28.:1-12.

(77) Karhunen M, Leino T, Salo H, et coll. Modelling the impact of varicella vaccination on varicella and zoster. Epidemiol Infect. 2009 Oct 2.:1-13.

(78) Reynolds MA, Chaves SS, Harpaz R, et coll. The impact of the varicella vaccination program on herpes zoster epidemiology in the United States: a review. J Infect Dis. 2008 Mar 1. 197 Suppl 2:S224-S227.

(79) Jumaan AO, Yu O, Jackson LA, et coll. Incidence of herpes zoster, before and after varicella-vaccination-associated decreases in the incidence of varicella, 1992-2002. J Infect Dis. 2005 Jun 15. 191(12):2002-7.

(80) Yih WK, Brooks DR, Lett SM, et coll. The incidence of varicella and herpes zoster in Massachusetts as measured by the Behavioral Risk Factor Surveillance System (BRFSS) during a period of increasing varicella vaccine coverage, 1998-2003. BMC Public Health. 2005. 5:68.

(81) Erickson LJ, De WP, Farand L. An analytical framework for immunization programs in Canada. Vaccine. 2005 Mar 31. 23(19): 2470-6.

(82) National Advisory Committee on Immunization. Varizig as the varicella zoster immune globulin for the prevention of varicella In at-risk patients. Can Commun Dis Rep. 2006 Oct 15. 32(ACS-8):1-7.

(83) Comité consultatif national de l'immunisation. Recommandations mises à jour sur l'utilisation du vaccin contre la varicelle et du RRO chez les personnes infectées par le VIH. RMTC Sous presse 2010.

(84) Canadian Task Force on the Periodic Health Examination. The Canadian guide to clinical preventive health care. Ottawa: Minister of Supply and Services Canada. 1994. Report No.: Report and Cat. No. H21-117/1994E.

(85) New grades for recommendations from the Canadian Task Force on Preventive Health Care. CMAJ. 2003 Aug 5. 169(3):207-8.

(86) Harris RP, Helfand M, Woolf SH, et coll. Current methods of the US Preventive Services Task Force: a review of the process. Am J Prev Med. 2001 Apr. 20(3 Suppl):21-35.

The Canada Communicable Disease Report (CCDR) presents current information on infectious diseases for surveillance purposes. Many of the articles contain preliminary information and further confirmation may be obtained from the sources quoted. The Public Health Agency of Canada (PHAC) does not assume responsibility for accuracy or authenticity. Contributions are welcome (in the official language of your choice) from anyone working in the health field and will not preclude publication elsewhere.

For more information, please contact: <ccdr-rmtc@phac-aspc.gc.ca>.

(On-line) ISSN 1481-8531
©Minister of Health 2009

Pour recevoir le Relevé des maladies transmissibles au Canada (RMTC), qui présente des données pertinentes sur les maladies infectieuses dans le but de faciliter leur surveillance. Un grand nombre des articles qui y sont publiés ne contiennent que des données sommaires, mais des renseignements complémentaires peuvent être obtenus auprès des sources mentionnées. L'Agence de la santé publique du Canada (ASPC) ne peut être tenu responsable de l'exactitude, ni de l'authenticité des articles. Toute personne travaillant dans le domaine de la santé est invitée à collaborer (dans la langue officielle de son choix); la publication d'un article dans le RMTC n'en empêche pas la publication ailleurs.

Pour plus de détails, veuillez communiquer avec : <ccdr-rmtc@phac-aspc.gc.ca>.

(En direct) ISSN 1481-8531
©Ministre de la Santé 2009